

## Accidentul vascular cerebral arterial ischemic la copil

### Arterial ischemic stroke in children

Mirela Manea<sup>1</sup>, Georgiana Golea<sup>2</sup>, Raluca Mălăescu<sup>2</sup>

#### Rezumat

Accidentul vascular cerebral este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității. Prezentarea clinică și factorii de risc, prezenți în aproape jumătate din cazurile la copii și adolescenți, nefiind aceeași ca la adulți. Diagnosticul de accident vascular cerebral la copii este adesea întârziat deoarece semnele și simptomele pot fi subtile și nespecifice. Istoricul și examenul clinic au rol primordial în excluderea bolilor sau factorilor predispozanți care stau la bază. Neuroimagingul este crucială în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic. În lucrare sunt prezentate direcțiile practice cu privire la modul de a diagnostica și de a gestiona accidentul vascular cerebral arterial la copii, în conformitate cu diferite ghiduri internaționale pe această temă.

Ne vom concentra pe provocările implicate în diagnosticul și tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic arterial, subliniind progresele recente în domeniu și zonele în care sunt critic necesare cercetări viitoare. O discuție despre accidentul vascular cerebral arterial ischemic perinatal a fost exclusă din acest articol, deoarece acesta are diferite prezentări clinice, factori de risc și de recurență a AVC decât cel prezent la copiii mai mari.

**Cuvinte cheie:** accidentul vascular cerebral arterial ischemic, diagnostic clinic, neuroimaging, tratament, copil.

#### Abstract

Cerebral stroke is a rare disease in children, with an estimated incidence between 2 to 13/100000 and a significant impact on morbidity and mortality. The clinical presentation and risk factors present in almost half of cases in children and adolescents are not the same as in adults. The diagnosis of cerebral stroke in children is often delayed because the signs and symptoms may be subtle and nonspecific. History and physical examination should exclude diseases or underlying predisposing factors. Neuroimaging is crucial in defining the diagnosis, other tests are needed depending on the clinical picture. In the paper are presented practical directions on how to diagnose and manage arterial stroke in children, according to various international guidelines on this topic.

We will focus on the challenges involved in the diagnosis and treatment of arterial ischemic stroke, highlighting recent advances in the field and critical areas where further research is needed. A discussion of perinatal arterial ischemic stroke was excluded from this article because it has different clinical presentation, risk factors and risk of stroke recurrence than ischemic stroke in older children.

**Key words:** Arterial ischemic stroke, clinical diagnosis, neuroimaging, treatment, child.

Accidentul vascular cerebral este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității. Prezentarea clinică și factorii de risc, prezenți în aproape jumătate din cazurile la copii și adolescenți, nefiind aceeași ca la adulți. Diagnosticul de accident vascular cerebral la copii este adesea întârziat deoarece semnele și simptomele pot fi subtile și nespecifice. Istoricul și examenul clinic au un rol primordial în

excluderea bolilor sau factorilor predispozanți care stau la bază. Neuroimagingul este crucială în definirea diagnosticului, alte teste fiind necesare în funcție de tabloul clinic. Vă prezentăm aici direcțiile practice cu privire la modul de a diagnostica și de a gestiona accidentul vascular cerebral arterial la copii, în conformitate cu diferite ghiduri internaționale pe această temă.

Ne vom concentra pe provocările implicate în diagnosticul și tratamentul accidentului vascular cerebral

---

<sup>1</sup>Medic specialist, Clinica de Psihiatrie și Neurologie a Copilului și Adolescentului, Timișoara

<sup>2</sup> Medic rezident, Clinica de Psihiatrie și Neurologie a Copilului și Adolescentului, Timișoara

---

<sup>1</sup>MD, Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology, Timisoara

<sup>2</sup>Resident Pediatric Psychiatry Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology, Timisoara

ischemic arterial, subliniind progresele recente în domeniu și zonele în care sunt critic necesare cercetări viitoare. O discuție despre accidentul vascular cerebral arterial ischemic perinatal a fost exclusă din acest articol, deoarece acesta are diferite prezentări clinice, factori de risc și de recurență a AVC decât cel prezent la copiii mai mari.

Accidentul vascular cerebral în pediatrie este o importantă cauză de handicap pe termen lung, acești copii putând prezenta deficite neurologice semnificative. Această condiție este, de asemenea, asociată cu costuri notabile de sănătate. Un fapt adesea citat este că, la copii, accidente vasculare cerebrale apar la fel de frecvent ca tumorile cerebrale. Datele sugerează, totuși, că accidente vasculare cerebrale sunt ceva mai frecvente decât tumorile cerebrale la acest grup de pacienți, cu o incidență de 2-13 la 100.000 copii/an (Ciccone S, 2011).

Organizația Mondială a Sănătății definește accidentul vascular cerebral ca «un sindrom clinic cu dezvoltare rapidă, cu tulburarea globală sau focală funcției cerebrale, cu durată > 24 ore sau care duce la deces fără nici un motiv nonvascular evident» (Aho K et al, 1980). În lucrările mai recente există tendința de a integra o trimitere la neuroimagică, în prezent considerată esențială pentru a defini originea neurovasculară a simptomelor. O definiție mai modernă ar putea fi «un sindrom clinic caracterizat printr-un deficit neurologic legat de teritoriul de perfuzie al unei artere cerebrale și dovada neuroradiologică a unei leziuni ischemice» (Hunter JV, 2008).

Incidența estimată a accidentului vascular cerebral ischemic la copiii mai mari de 28 de zile de viață este variabilă, dar, potrivit unui studiu prospectiv de amploare realizat în Franța pe o perioadă de 8 ani, valoarea medie este de 13/100.000 copii/an pentru toate accidentele vasculare cerebrale, 7,9 / 100.000 copii/an pentru accidentele vasculare cerebrale ischemice și 5.1/100000 copii/an pentru accidentele vasculare cerebrale hemoragice (Giroud M, 1995). Aproximativ 20% dintre copiii afectați mor după un accident vascular cerebral ischemic, în timp ce mai mult de 50% dintre cei care au supraviețuit prezintă sechele neurologice, cel mai frecvent hemipareza (Ciccone S, 2011). Cumulativ, rata de recurență a accidentului vascular cerebral a fost raportată la 15% la 1 an, 19% la 5 ani, și până la 41% la 5 ani (Ganesan V, 2007). Băieții au fost la un risc mai mare decât fetele și copiii de culoare au fost la un risc mai mare decât copiii albi și asiatici

(parțial explicat prin faptul că siclemia este prezentă mai frecvent). Peak-ul de vârstă este situat în primul an de viață (atât pentru AVC ischemic cât și pentru cel hemoragic), când se produc aproximativ o treime dintre AVC-urile copilului.

Recunoașterea accidentului vascular cerebral la copii și adolescenți de către părinții și personalul medical este adesea întârziată, subliniind nevoia pentru creșterea gradului de conștientizare și educație cu privire la această condiție. Mai mult decât atât, diferite alte afecțiuni neurologice seamănă cu accidentul vascular cerebral la acești pacienți și un diagnostic clar necesită imagistică prin rezonanță magnetică.

În literatura de specialitate mai veche era indicat faptul că timpul mediu de la debutul simptomelor la prezentarea la spital pentru copiii cu accident vascular arterial ischemic a fost de 24 de ore (Gabis LV, 2002). Lucrări mai recente sugerează că o mare parte din întârzierea diagnostică la copiii cu această afecțiune apare acum în spitale. Rafay și colab. au constatat că, în timp ce întârzierea prespitalicească medie de la debutul simptomelor la prezentarea la spital în caz de accident vascular arterial ischemic pediatric a fost de 1,7 h, întârzierea medie în spital de la prezentare la diagnostic pentru astfel de cazuri a fost de 12,7 ore (Rafay MF, 2009).

Un factor de risc este prezent la aproape jumătate din copii în momentul accidentului vascular cerebral. Factorii de risc comuni în copilărie sunt bolile congenitale de inimă, siclemia, infecțiile și diferitele condiții protrombotice. Există studii care subliniază importanța infecțiilor: se pare că cel puțin o treime din cazurile de accident vascular cerebral din copilărie apar într-un asemenea context. O cincime dintre copiii cu infarct ischemic de origine necunoscută are anterior o istorie de varicelă (Miravet E, 2007).

## Diagnostic

### 1. Istoricul bolii

Istoria clinică trebuie să includă prezența siclemiei și bolilor cardiace congenitale, traumatismelor capului sau gâtului (pot fi asociate cu hemoragie intracraniană și disecție), infecțiilor recente (în special varicela), vasculitei și tulburărilor de sânge, precum și bolilor cerebrovasculare, coagulopatiilor sau tulburărilor imunologice între rudele de gradul întâi.

Cum și cât de repede apar simptomele este de o importanță majoră. Până la o treime din copiii care au avut un accident vascular cerebral ischemic au un istoric de evenimente recente compatibile cu acciden-

tul vascular cerebral ischemic tranzitor (DeVeber G, 2002).

## 2. Prezentarea clinică

Un examen complet fizic și neurologic, care să includă monitorizarea parametrilor vitali, va identifica daunele neurologice și permite diagnosticul prezumtiv al topografiei vasului implicat. Ar trebui să fie căutate semnele de boli sistemice care cresc riscul de accident vascular cerebral.

Tabloul clinic de accident vascular cerebral diferă în funcție de vârstă, artera implicată și cauză. În timp ce în copilăria mică simptomele sunt de obicei nespecifice, la copiii mai mari, cele mai frecvente simptome sunt deficitul neurologic de focar, cum ar fi hemiplegia acută.

Simptomele, în concordanță cu artera implicată, sunt prezentate în tabelul de mai jos, teritoriul vascular al arterei cerebrale medii fiind cel mai frecvent afectat (Lopez-Vicente M, 2010).

Teritoriul vascular	Simptome
Artera carotidă internă	Hemipareza, afazie și hemianopsie
Artera cerebrală anterioară	Hemipareza, în special la nivelul membrilor inferioare
Artera cerebrală mijlocie	Hemipareza membrilor superioare, hemianopsia și afazia
Artera cerebrală posterioară	Hemipareza, hemianopsia, ataxia, și amețea
Artera bazilară	Dificultăți de respirație, senzoriale sau tulburări de echilibru, ataxie, nistagmus, opistotonus, tremor și vomă
Artera cerebeloasă	Dificultăți senzoriale, dureri de cap, febră, vomă și semne cerebeloase

## Diagnosticul diferențial

Diagnosticul de accident vascular cerebral la copii este adesea întârziat deoarece semnele și simptomele pot fi subtile și nespecifice. Pot să apară o ușoară slăbiciune a unui membru, dificultăți de coordonare motorie și tulburări senzoriale, atribuite inițial altor cauze decât accidentul vascular cerebral.

La un copil care prezintă un deficit neurologic acut, înainte de a stabili diagnosticul de accident vascular cerebral ischemic arterial, se exclud alte boli cerebrovasculare (accidentul vascular cerebral hemoragic, tromboza sinusurilor venoase cerebrale). Cauzele frecvente de hemiplegie acută sunt paralizia lui Todd, caz în care crizele focale preced, de obicei, monopa-

reza sau hemiplegia, și migrena hemiplegică, în care hemiplegia este precedată de tulburări vizuale sau de sensibilitate și urmată de dureri de cap. De asemenea, este necesar să se excludă meningoencefalita (în general asociată cu febră, dureri de cap și alterarea stării de conștiență).

Deficitele neurologice acute pot fi cauzate și de tumori, tulburări ale sistemului nervos central, inclusiv leucoencefalita acută diseminată, cerebelita, leucoencefalopatia posterioară reversibilă, ce alternează hemiplegia, tulburările metabolice, epilepsia și bolile psihogene (Shellhaas RA, 2006).

## Investigații precoce (la prezentare)

Primul pas pentru a detecta un accident vascular cerebral constă în includerea acestei opțiuni în diagnosticul diferențial al unui copil bolnav acut. Diagnosticul precoce permite începerea imediată a terapiei adecvate.

### 1. Diagnosticul imagistic

Tomografia computerizată nativă (CT) poate fi efectuată prompt și rapid în caz de urgență. Se pot exclude în mod adecvat accidentul vascular cerebral hemoragic sau anomaliile parenchimatose care produc un efect de masă și se poate evidenția o leziune cu densitate mică în accidentul vascular cerebral arterial ischemic și tromboza venoasă a sinusurilor. În general, CT nu necesită sedarea pacientului, dar sensibilitatea acestei metode pentru detectarea accidentului vascular cerebral arterial ischemic acut este scăzută. De fapt, un studiu efectuat în anul 2009 a constatat că accidentul vascular cerebral ischemic nu a fost vizualizat pe CT cerebral nativ în 62 din 74 de copii cu această condiție (84%); toți acești copii au avut confirmarea accidentului vascular cerebral prin IRM (Srinivasan J, 2009). Această procedură trebuie solicitată de fiecare dată când imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este disponibilă.

IRM este, de fapt, "standardul de aur" dintre modalitățile imagistice de investigare a accidentului vascular cerebral ischemic arterial la sugari și copii, datorită sensibilității și specificității sale. IRM este util în diferențierea accidentului vascular cerebral de patologii care "imită" această patologie, dar este rareori disponibil în caz de urgență. Eficiența de diagnostic a IRM poate fi îmbunătățită prin tehnici de perfuzie, care cuantifică, prin administrarea în bolus de material de contrast pe bază de gadolinium, fluxul relativ de sânge cerebral, volumul și timpul de tranzit.

IRM bazată pe difuzie este metoda cea mai

sensibilă de diagnosticare a accidentelor vasculare cerebrale ischemice acute; la copiii cu vârsta mai mică de 8 ani pot fi necesare sedarea sau anestezia. O provocare asociată cu imagistica accidentului vascular cerebral la copii și adolescenți este, prin urmare, disponibilitatea de o echipă adecvată disponibilă în orice moment pentru sedarea de urgență a pacienților. MR angiografia este un procedeu neinvaziv care detectează anomalii vasculare mari, și este la fel de eficace ca arteriografia cerebrală clasică în identificarea leziunilor ischemice mari la majoritatea pacienților. În cazul în care modelul de leziuni cerebrale sugerează un infarct venos, imagistica vasculară de urgență ar trebui să includă și MR venografia.

Dezavantajele CTA și CTV, în comparație cu MRA și MRV, includ expunerea pacientului la radiații ionizante și la substanțele de contrast iodate. Cu toate acestea, CTA mai prezintă și o altă dificultate: administrarea de contrast intravenos trebuie făcută cu precizie pentru a obține o imagine de înaltă calitate. La un copil cu o linie intravenoasă mică, poate să nu fie posibilă injectarea de contrast suficient de repede pentru a permite imagistica. O altă problemă asociată cu CTA este că unii copii nesedați se mișcă atunci când agentul de contrast este injectat, iar această mișcare poate reduce calitatea de scanare. Avantajele CTA peste MRA sunt legate de disponibilitatea pe scară largă în mai multe centre (Bowen BC, 2007).

Angiografie digitală convențională, rămâne standardul de aur pentru imagistica vasculară în stabilirea unui diagnostic definitiv de vasculită a vaselor mici, Boala Moyamoya, stenoze arteriale sau disecție arterială cervicocefalică (Chappell ET, 2003).

## 2. Alte investigații

Ar putea fi utilă efectuarea unei hemoleucograme complete, determinarea nivelurilor de fier, timp de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, rata de sedimentare a hematiilor și anticorpii antinucleari (Ciccione S, 2011).

## Investigații de a doua intenție (indicate după 48 de ore)

Acestea sunt, în general necesare, pentru evaluarea dinamicii și gestionarea cât mai corespunzătoare a pacientului.

Electrocardiograma și ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană sunt întotdeauna necesare la copiii cu boli cardiace congenitale cunoscute sau suspectate și care au suferit un accident vascular

cerebral ischemic. Ecocardiografia poate fi de ajutor pentru a diagnostica un foramen ovale patent, această anomalie având o incidență de până la patru ori mai mare la copiii cu accident vascular cerebral cu etiologie nedeterminată decât în populația generală (Calder K, 2003).

Electroforeza hemoglobinei și o evaluare completă pentru trombofilie (deficitul de proteină C și proteină S, antitrombina III, plasminogenul, antigenul von Willebrand, factorul VIII, factorul XII, factor V Leiden, rezistența la proteina C activată, gena 20210 a protrombinei, homocisteina serică, metilen-tetrahydro-folat-reductaza, lipoproteina A și anticorpii antifosfolipidici) sunt investigații rezonabile pentru toți copiii care au suferit un accident vascular cerebral arterial ischemic (Nestoridi E, 2002).

Se pot realiza și teste de diagnostic mai extinse, pe baza suspiciunii clinice, care includ analiza lichidului cefalorahidian, profilul lipidic, teste pentru depistarea virusului varicelo-zosterian și a virusului imunodeficienței umane, precum și screening-uri pentru tulburările metabolice. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, rezultatele acestora nu vor avea un impact major asupra asistenței de urgență.

## Management terapeutic

Ghidurile de tratament efectuate pe accidentul vascular cerebral la copii și adolescenți sunt toate limitate de lipsa de studii (cu excepția notabilă a studiilor axate pe siclemie), aceasta fiind o direcție care necesită cercetare continuă. Nu există ghiduri bazate pe dovezi puternice pentru îngrijirea pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut în pediatrie (exceptând siclemia). De aceea, recomandările de tratament ale acestei afecțiuni la copii sunt extrapolate din ghidurile pentru adulți.

Copiii cu accident vascular cerebral ischemic acut trebuie cât mai devreme să fie admiși într-o unitate clinică în care este posibilă monitorizarea continuă. Numai în cazuri selecționate este nevoie de tratament în unitățile de terapie intensivă.

### 1. Managementul de urgență

Abordarea generală în caz de urgență include măsuri simple, cum ar fi menținerea funcțiilor respiratorii și cardiovasculare, tratamentul agresiv al infecțiilor, convulsiilor, întreținerea normoglicemiei și normovolemiei și suplimentarea cu oxigen pentru a menține SaO<sub>2</sub> > 95% în primele 24 de ore de la accident vascular cerebral (este mai importantă



corectarea hipoxemie la persoanele cu un accident vascular cerebral ischemic decât în alte tipuri de accident vascular cerebral, din cauza conceptului de penumbră ischemică) (Lynch JK, 2004). Cu toate acestea, nu există dovezi clare că suplimentarea cu oxigen este benefică în cazul copiilor care nu sunt hipoxemici. De asemenea, nu există nici un rol stabilit pentru terapia cu oxigen hiperbaric exceptând persoanele cu embolie gazoasă după o intervenție chirurgicală cardiacă. Chiar în absența unor studii clinice la copiii cu accident vascular cerebral, există dovezi experimentale conform cărora febra poate agrava efectele unei leziuni cerebrale, controlul febrei după un accident vascular cerebral ischemic părând rezonabil. Cu toate acestea, deși hipotermia terapeutică a fost studiată ca tehnică neuroprotectoare, nu există suficiente dovezi că hipotermia îmbunătățește rezultatele pentru a justifica utilizarea acesteia (Mackay MT, 2007).

Tratamentul medical sau chirurgical al sindromului de hipertensiune intracraniană, atunci când este prezent, este important, deoarece copiii au un risc mai mare de hernie amigdaliană din cauza edemului cerebral. Hiperventilația este o soluție pe termen scurt care ar trebui să fie utilizată în condiții de hernie iminentă până ce o terapie definitivă poate fi oferită (neurochirurgie decompresivă) (Jordan LC, 2008).

### **2. Anticonvulsivantele și monitorizarea EEG**

Convulsiile sunt o complicație frecventă a accidentului vascular cerebral la copii și adolescenți, afectând <25% din copiii cu accident vascular cerebral arterial ischemic (Jordan LC, 2011). Ghidurile de accident vascular cerebral pediatric nu recomandă utilizarea anticonvulsivanelor profilactic în accidentul vascular cerebral ischemic, dar nu fac recomandări în cazul accidentului vascular cerebral hemoragic. Reținem că nu există studii de utilizare în scop profilactic a anticonvulsivanelor efectuate la copii cu accident vascular cerebral (Roach ES, 2008).

Monitorizarea continuă EEG este adesea utilizată în unitățile de terapie intensivă, cu toate că beneficiul acestei tehnici rămâne nedovedit. Un studiu realizat pe 100 de copii care au avut monitorizare EEG continuă pentru o gamă diversă de indicații clinice, nu neapărat pentru un accident vascular cerebral, a arătat necesitatea inițierii sau creșterii dozelor medicamentelor anticonvulsivante la 43 de pacienți. În multe dintre aceste cazuri, indicația de monitorizare EEG a fost prelungită datorită lipsei de reacție

după o criză comițială clinică (Abend NS, 2011). Aplicarea acestor date la copiii cu accident vascular cerebral ischemic acut fără antecedente de convulsii este neclar. Cu toate acestea, monitorizarea EEG continuă ar trebui să fie luată în considerare la copiii care prezintă o stare mentală alterată persistentă care nu este explicată în mod clar de accidentul vascular cerebral sau prezintă modificări ale semnelor vitale, care sunt sugestive pentru convulsii, dar nu pot fi surprinse pe o EEG de rutină.

### **3. Terapia anticoagulantă și antiagregantele plachetare**

Alegerea între anticoagulante și antiagregante plachetare este controversată și există puține date pentru a ghida această decizie la copii.

Ca tratament anticoagulant, atât heparina nefracționată cât și heparina cu greutate moleculară mică (LMWH) au fost utilizate la copiii cu accident vascular cerebral arterial ischemic. Orientările actuale recomandă utilizarea anticoagulantului la copiii cu disecție arterială sau accident vascular cerebral cardioembolic dovedite sau în timpul perioadei de evaluare diagnostică, până la excluderea etiologiei cardiace sau a confirmării disecției arteriale. Heparina trebuie utilizată la copii cu un risc ridicat de recidivă și un risc scăzut de hemoragie secundară (Jordan LC, 2011).

Conform literaturii de specialitate internaționale, LMWH în doze de 1 mg / kg la fiecare 12 ore reprezintă o terapie inițială sigură pentru accidentul vascular cerebral ischemic la sugari și copii. Accidentul vascular cerebral hemoragic trebuie să fie exclus înainte de începerea administrării. Heparina cu greutate moleculară mică oferă o serie de avantaje față de heparina nefracționată și anticoagulantele orale standard: risc mai mic de trombocitopenie indusă de heparină, mai puține interacțiuni medicamentoase, mai puține efecte adverse asupra sistemului osos atunci când sunt administrate pe termen lung și costuri mai mici. Mai mult decât atât, LMWH se administrează subcutanat, și aceasta demonstrează o farmacocinetică dependentă de vârsta previzibilă și o nevoie mai scăzută de monitorizare, reducând astfel nevoia mai multor punctii venoase (Roach ES, 2008). Enoxaparina (1 mg / kg, subcutanat, pentru copii mai mari de 2 luni, sau 1,5 mg / kg la sugarii mai mici de 2 luni) este LMWH cel mai frecvent utilizat la copii. La copiii cu embolie cardiacă, LMWH este administrată timp de 3 până la 6 luni (Monagle P, 2008).

În ceea ce privește antiagregantele plachetare, chiar și în lipsa de studii clinice randomizate pentru utilizarea Aspirinei în tratamentul acut al accidentului vascular cerebral arterial ischemic la copii, cei mai mulți experți consideră că este utilă pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale secundare. Doza standard se încadrează între 1 și 5 mg/kg/zi, timp de 3 până la 5 ani de la evenimentul acut, cu luarea în considerare a riscului crescut de sindrom Reye. Clopidogrelul, utilizat în doze de aproximativ 1 mg/kg/zi, a avut rezultate bune la copiii la care nu se poate administra Aspirina (Soman T, 2006).

Tromboliza cu activator tisular al plasminogenului (tPA), nu este utilizată frecvent în prezent și majoritatea ghidurilor nu o recomandă la copii mai mici de 18 luni, cu toate că este, alături de extragerea chirurgicală a trombului, este singurul tratament care limitează leziunile cerebrale după un accident vascular cerebral. Nu există nici un consens în ceea ce privește utilizarea la copiii mai mari care îndeplinesc criteriile standard ale adulților pentru terapia cu tPA (Roach ES, 2008). În plus, diagnosticul de accident vascular cerebral la copii este, de obicei, stabilit după intervalul de timp necesar pentru administrarea intravenoasă sau intraarterială de tPA (între 3 ore și 6 ore de la debut) (Jordan LC, 2011).

La copiii care au prezentat un accident vascular cerebral arterial ischemic asociat unei siclemii, antiagregantele plachetare și anticoagulantele nu sunt de obicei recomandate. În schimb, sunt recomandate transfuziile pentru a reduce HbS la <30%. Această abordare cuprinde atât prevenirea accidentelor vasculare cerebrale secundare cât și prevenirea accidentului vascular cerebral primar. Nu există dovezi susținute științific care să indice că transfuzia acută în cazul primului accident vascular cerebral arterial ischemic este la fel de eficientă ca și transfuziile cronice, deși sunt efectuate frecvent în practica clinică (Jordan LC, 2011).

În general, alegerea între tratamentul anticoagulant și cel antiagregant plachetar pentru copiii cu această patologie variază geografic (centrele din Statele Unite folosesc anticoagulant mai frecvent decât de centrele din Australia, Europa sau Canada). Unii cercetători susțin că aceste diferențe geografice în îngrijire nu permit stabilirea unui echilibru care ar putea sta la baza realizării unui studiu clinic randomizat pe Aspirină, comparativ cu anticoagulantele. (Goldenberg NA, 2009).

#### 4. Terapia chirurgicală

Hemicraniectomia poate fi salvatoare de viață la adulții care se confruntă cu un accident vascular cerebral arterial ischemic extins și care prezintă o deteriorare rapidă a nivelului de conștiență sau prezintă semne și simptome de herniere iminentă. La copii, nu există studii oficiale ale beneficiului hemicraniectomiei în aceleași condiții. Într-un studiu efectuat în anul 2011 pe 10 copii cu infarct malign a arterei cerebrale mijloci, șapte au suferit hemicraniectomii (scoruri Glasgow între 4 și 9). Toți aceștia au supraviețuit și au prezentat o recuperare moderată (toți șapte au avut hemipareză, dar erau posibile mersul și vorbirea fluentă în ciuda infarctelor stângi). Cei trei copii care au murit nu au suferit hemicraniectomii și au decedat datorită creșterii presiunii intracraniene. Cercetătorii care au efectuat studiul au recomandat luarea în considerare a hemicraniectomiei la copiii cu infarct malign al arterei cerebrale mijlocii, chiar și în prezența comei profunde (Smith SE, 2011).

#### Sechelele neurologice

Sunt prezente la mai mult de jumătate dintre copiii care au prezentat un accident vascular cerebral arterial ischemic. Deficitele motorii sunt cel mai ușor de observat la acești copii, în timp ce deficiențele cognitive sunt mai subtile.

Până la 25% din copiii cu accident vascular cerebral acut vor avea convulsii. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date clare referitoare la persistența crizelor și dezvoltarea epilepsiei. Leziunile corticale și persistența crizelor mai mult de 2 săptămâni de la evenimentul acut au fost identificate ca factori de risc pentru epilepsia secundară (Everts R, 2008).

Vârsta mică, sexul masculin și infarctul bihemisferic sunt considerate a fi factori de prognostic negativ după un accident vascular cerebral arterial ischemic (Ciccione S, 2011).

#### Concluzii

1. Cu excepția siclemiei, accidentul vascular cerebral este relativ rar la copii. Mai mult decât atât, factorii de risc și de prezentare clinică sunt distincți, comparativ cu adulții, ceea ce duce la întârzierea diagnosticului.
2. Există multe provocări în evaluarea și tratamentul acestor copii, inclusiv nerecunoașterea de către familie și furnizorii de servicii de sănătate, nevoia frecventă de anestezie pentru IRM-ul diagnostic și absența unor studii de tratament în afara siclemiei.

3. Nu există o abordare uniformă a tratamentului. Până ce vor fi disponibile date bazate pe studii clinice randomizate de pediatrie, recomandările de tratament pentru îngrijirea acută a copiilor cu accident vascular cerebral vor continua să fie extrapolate din ghidurile pentru adulți.
4. Măsurile generale de susținere pentru accidentul vascular cerebral arterial ischemic trebuie să includă controlul febrei, menținerea unui nivel normal de oxigenare, controlul hipertensiunii arteriale și normalizarea nivelurilor serice de glucoză. În absența unor date suplimentare care să confirme siguranța și eficacitatea ei, hipotermia nu trebuie utilizată la acești copii decât în contextul

unui studiu clinic. Nu există dovezi că utilizarea de oxigen suplimentar este benefic la copiii cu accident vascular cerebral în absența hipoxemiei.

5. În lipsa convulsiilor clinice sau electroencefalografice, administrarea profilactică de medicamente antiepileptice la copii cu accident vascular cerebral ischemic nu este necesară.
6. Sunt necesare studii de tratament pentru terapia accidentului vascular cerebral arterial ischemic, inclusiv studii de siguranță ale tratamentului cu tPA, precum și studii care să compare eficacitatea anticoagulantelor și a antiagregantelor plachetare în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale secundare.

\*

\* \*

Pediatric stroke is an important cause of long term disability, because after, children could present significant neurological deficits. This condition is also associated with notable costs of health care. An often quoted fact is that, in children, strokes can occur as frequently as brain tumors. However, the data suggest that strokes are more common than brain tumors in this group of patients, with an incidence of 2-13 per 100,000 children/year (Ciccone S, 2011).

The World Health Organization defines stroke as "rapidly developing clinical syndrome with focal or global disturbance of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death with no obvious nonvascular cause" (Aho K et al, 1980 ). In recent paperworks, there is a tendency to integrate a reference to neuroimaging, now considered essential for defining the origin of neurovascular symptoms. A modern definition would be " a clinical syndrome characterized by neurological deficit related to perfusion territory of a cerebral artery and neuroradiology evidence of ischemic lesions" ( JV Hunter, 2008).

The estimated incidence of ischemic stroke in children older than 28 days of life is variable, but according to a large prospective study conducted in France over a period of eight years, the average is 13/100.000 children/year for all stroke, 7.9/100,000 children/year for ischemic stroke and 5.1/100,000 children/year for hemorrhagic strokes(Giroud M, 1995). About 20% of affected children die after an ischemic stroke, while more than 50% of those who

survived remain with neurological sequelae, most commonly being hemiparesis(Ciccone S , 2011). Cumulative, the recurrence rate of stroke was 15% for 1 year, 19% for 5 years, and up to 41% for 5 years (Ganesan V , 2007). Boys had a higher risk than girls and black children were at higher risk than white children and Asian (partly explained by the fact that sickle cell anemia is present more frequently). Age peak is located in the first year of life (for both ischemic and hemorrhagic stroke), when can happen approximately one third of child stroke .

Recognition of stroke in children by parents and medical staff is often delayed , highlighting the need for increased awareness and education about this condition. Moreover, various other neurological conditions look alike stroke in these patients, definite diagnosis requiring MRI.

In older literature it was indicated that the average time from symptom onset to hospital presentation for children with AIS was 24 hours (Gabis LV, 2002). More recent paperwork suggest that a big part of the diagnosis delay for children with this condition is now showing in hospitals. Rafay et al and other contributors found out that, while the average prehospital delay from onset of symptoms to presentation to the hospital in case of pediatric AIS was 1.7 h, the average delay in hospital presentation to diagnosis for these cases was 12.7 hours ( Rafay MF , 2009).

A risk factor is present in almost half of the children at the time of stroke. Common risk factors

in childhood are congenital heart disease, sickle cell anemia, infections and various prothrombotic conditions. There are studies which emphasize the importance of infections: it seems that at least one third of cases of childhood stroke occur in such a context. A fifth of children with ischemic stroke of unknown origin has previously shown a history of chickenpox( Miravet E, 2007).

## Diagnosis

### 1. Disease History

Clinical history should include the presence of sickle cell disease and congenital heart disease, head or neck trauma(may be associated with intracranial hemorrhage and dissection), recent infection (especially chickenpox), vasculitis, blood disorders and cerebrovascular disease, coagulopathy or immunological disorders among first-degree relatives.

How and how quickly symptoms develop, it is of great importance. Up to one third of children who had an ischemic stroke have a history of recent events compatible with transient ischemic stroke(DeVeber G, 2002).

### 2. Clinical presentation

A complete physical and neurological exam, which includes monitoring vital signs, will identify neurological damage and allows presumptive diagnosis of topography of the vessel involved. Should be sought signs of systemic diseases that increase the risk of stroke.

Clinical stroke varies by age, the artery involved and cause. While in early childhood the symptoms are usually nonspecific, in older children the most common symptoms are neurological deficits such as acute hemiplegia.

Symptoms, with the artery involved, are presented in the following table, vascular territory of the middle cerebral artery being the most commonly affected(Lopez- Vicente M, 2010).

Vascular territory	Symptoms
Internal carotid artery	Hemiparesis, aphasia and hemianopsia
Anterior cerebral artery	Hemiparesis, especially in inferior limbs
Middle cerebral artery	Upper limb hemiparesis, hemianopsia and aphasia
Posterior cerebral artery	Hemiparesis, hemianopsia, ataxia, and dizziness
Basilar artery	Breathing difficulties, sensory or balance disorders, ataxia, nystagmus, opisthotonus, tremors and vomiting
Cerebellar artery	Sensory difficulties, headaches, fever, vomiting and cerebellar signs

## Differential Diagnosis

The diagnosis of stroke in children is often delayed because the signs and symptoms may be subtle and nonspecific. There can be a slight weakness of a limb, difficulty with motor coordination and sensory disorders, initially attributed to causes other than stroke.

When a child shows an acute neurological deficit before diagnosis of arterial ischemic stroke was put, it is important to exclude other cerebrovascular disease(hemorrhagic stroke, cerebral venous sinus thrombosis). Common causes of acute hemiplegia are Todd's paralysis, in which case the focal seizures usually precede monoparesis or hemiplegia and hemiplegic migraine, in which the hemiplegia is preceded by visual and sensitivity disturbances and followed by headache. It is also necessary meningoencephalitis to be excluded(usually associated with fever, headaches and altered consciousness).

Acute neurological deficits can be caused by tumors, central nervous system disorders, including acute disseminated leucoencephalitis, cerebellum disorder, reversible posterior leucoencephalopathy, which alternates the hemiplegia, metabolic disorders, epilepsy and psychogenic diseases(Shellhaas RA, 2006).

### Early investigations

The first step to detect stroke consists of including this option in the differential diagnosis of an acutely ill child. Early diagnosis allows immediate initiation of appropriate therapy.

#### 1. Imaging diagnosis

Native computed tomography (CT) can be carried out promptly and quickly in an emergency. It may properly exclude hemorrhagic stroke or parenchymal abnormalities that cause mass effect and may reveal a low-density lesion in arterial ischemic stroke and venous sinus thrombosis. In general, CT does not require sedation, but the sensitivity of this method for detection of acute ischemic arterial stroke is low. In fact, a study conducted in 2009 found that ischemic stroke was not visualized on cerebral native CT on 62 of 74 children with this condition (84%); All these children had confirmation of stroke by MRI (Srinivasan J, 2009). This procedure must be called every time magnetic resonance imaging (MRI) is not available. MRI is, in fact, the "golden standard" of imaging modalities for investigating arterial ischemic stroke in infants and children due to its sensitivity and specificity.



MR is useful in differentiating stroke of pathologies that "mimic" this pathology, but is rarely available in case of emergency. The efficiency of MRI diagnosis can be improved by perfusion techniques, which measures, by bolus of contrast material based on gadolinium, relative cerebral blood flow, volume and transit time. Diffusion-weighted MRI is the most sensitive method for diagnosing acute ischemic stroke; children less than 8 years may need sedation or anesthesia. One challenge associated with imaging of stroke in children and adolescents is therefore proper disposal of a team, available at all times for emergency sedation of patients. Angiography MR is a noninvasive way to detect big vascular abnormalities and it is as effective as the classic cerebral arteriography in identifying large ischemic lesions in most patients. If the pattern of brain injury suggests a venous infarction, urgent vascular imaging should include MR venography too. CTA and CTV disadvantages compared to MRA and MRV include patient exposure to ionizing radiation and iodinated contrast agents. However, CTA also presents another difficulty: the administration of intravenous contrast should be done with precision to get a high quality image. To a child with a small intravenous line, it may not be possible to inject the contrast fast enough to allow imaging. Another problem associated with CTA is that some awake children move when the contrast agent is injected, and this movement can reduce scan quality. The advantages of CTA over MRA are related to widespread availability in many centers (Bowen BC, 2007). Conventional digital angiography remains the golden standard for vascular imaging in establishing a definitive diagnosis of vasculitis of small vessels, Moyamoya disease, arterial stenosis or cervicocephalic arterial dissection (ET Chappell, 2003).

## 2. Other investigations

It might be useful a complete blood count, determination of levels of iron, prothrombin time, partial thromboplastin time, erythrocyte sedimentation rate, and antinuclear antibodies (Ciccione S, 2011).

### Investigation of the second cover (indicated after 48 hours)

They are generally required to assess and manage the dynamics of the patient as appropriate.

Electrocardiogram and transthoracic or transesophageal echocardiography are always necessary in children with known or suspected

congenital heart disease and who suffered ischemic stroke. Echocardiography may be helpful to diagnose patent foramen ovale, this anomaly having an incidence of up to four times higher in children with undetermined stroke etiology than in the general population (Calder K, 2003).

Hemoglobin electrophoresis and a complete evaluation for thrombophilia (deficiency of protein C and protein S, antithrombin III, plasminogen, von Willebrand antigen, factor VIII, factor XII, factor V Leiden, activated protein C resistance, prothrombin 20210 gene, homocysteine, methylene-tetra-hydro-folate-reductase, lipoprotein A and antiphospholipid antibodies) are reasonable investigation for all children who underwent arterial ischemic stroke (Nestoridi E, 2002).

It can be achieved broader diagnostic tests based on clinical suspicion, including cerebrospinal fluid analysis, lipid profile, tests for varicella zoster virus and human immunodeficiency virus, and screenings for metabolic disorders. However, in most cases, their results will not have a major impact on emergency care.

## Therapeutic management

Treatment guidelines performed on stroke in children are all limited by the lack of studies (with the notable exception of studies focusing on sickle cell disease), this being a direction that needs further research. There are not strong evidence-based guidelines for the care of patients with acute ischemic stroke in pediatrics (except sickle cell anemia). Therefore, the treatment recommendations of this condition in children are extrapolated from adult guidelines.

Children with acute ischemic stroke should be immediately admitted in a clinical unit where continuous monitoring is possible. Only in selected cases, the treatment is needed in intensive care units.

## 1. Emergency management

General emergency approach includes simple measures such as maintaining respiratory and cardiovascular functions, aggressive treatment of infections, seizures, maintaining normoglycaemia and oxygen supplementation to maintain  $\text{SaO}_2 > 95\%$  within the first 24 hours of the stroke accident (correction of hypoxemia is more important in people with ischemic stroke than other types of stroke, because of ischemic penumbra concept) (JK Lynch, 2004). However, there is no clear evidence that oxygen supplementation is beneficial for children

who are not hypoxemic. Also, there is no established role for hyperbaric oxygen therapy except those with air embolism after cardiac surgery. Even in the absence of clinical trials in children with stroke, there is experimental evidence according to which fever can worsen the effects of a brain injury, therefore fever control after ischemic stroke seems reasonable. However, although therapeutic hypothermia has been studied as a neuroprotective technique, there is insufficient evidence that hypothermia improves outcome to justify its use (Mackay MT, 2007).

Medical or surgical treatment of intracranial hypertension syndrome, when present, is important because children have a greater risk of herniated tonsils due to cerebral edema. Hyperventilation is a short-term solution which should be used under imminent hernia until definitive therapy can be offered (decompressive neurosurgery) (Jordan LC, 2008).

### **2. Anticonvulsants and EEG monitoring**

Seizures are a common complication of stroke in children, affecting <25% of children with arterial ischemic stroke (LC Jordan, 2011). Pediatric stroke guidelines do not recommend the prophylactic use of anticonvulsants in ischemic stroke, but they are also not making recommendations for hemorrhagic stroke. Note that there are no studies of prophylactic use of anticonvulsants performed in children with stroke (ES Roach, 2008).

Continuous EEG monitoring is often used in intensive care units, although the benefit of this technique remains unproven. A study of 100 children who had continuous EEG monitoring for a wide range of clinical indications, not necessarily for stroke, showed the need for initiation or titration anticonvulsant dose in 43 patients. In many of these cases, the indication for EEG monitoring was extended due to lack of response after clinical seizures (NS Abend, 2011). The application of these data in children with acute ischemic stroke without a history of seizures is unclear. However, continuous EEG monitoring should be considered in children who have persistent altered mental state which is not clearly explained by stroke, or has changes in vital signs that are suggestive for seizures, but can not be captured on a routine EEG.

### **3. Anticoagulant and anti-aggregation platelet agents therapy**

The choice of anticoagulant and anti-aggregation

platelet agents is controversial and there is little data to guide this decision in children.

As anticoagulant therapy, both unfractionated heparin and low molecular weight heparin (LMWH) have been used in children with arterial ischemic stroke. Current guidelines recommend the use of anticoagulant in children with arterial dissection or cardioembolic stroke, demonstrated or being in state of diagnosis, until the exclusion or confirmation of cardiac etiology of arterial dissection. Heparin should be used in children with a high risk of recurrence and a low risk of secondary hemorrhage (LC Jordan, 2011).

According to international medical literature, LMWH in doses of 1 mg / kg every 12 hours is a safe start of therapy for ischemic stroke in infants and children. Hemorrhagic stroke must be excluded before the start of administration. Low molecular weight heparin offers several advantages over standard unfractionated heparin and oral anticoagulants: lower risk of heparin-induced thrombocytopenia, fewer drug interactions, fewer adverse effects on bone when long-term administered and small costs. Moreover, LMWH is administered subcutaneously and it demonstrates a predictable age-dependent pharmacokinetics and lower need for monitoring, therefore reducing the need for multiple venous punctures (ES Roach, 2008). Enoxaparin (1 mg/kg subcutaneously for children older than two months, or 1.5 mg/kg in infants less than 2 months) is most commonly used LMWH in children. In children with heart embolism, LMWH is administered for 3 to 6 months (P Monagle, 2008).

Regarding anti-aggregation platelet, even in the absence of randomized studies of aspirin use in acute treatment of arterial ischemic stroke in children, most experts believe that it is useful for secondary stroke prevention. The standard dose is between 1 and 5 mg/kg/day for 3 to 5 years after the acute event, taking into account the increased risk of Reye syndrome. Clopidogrel, used in doses of approximately 1 mg/kg/day, had good results in children who can not take aspirin (Soman T, 2006).

Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is not commonly used today, and most guidelines do not recommend the treatment in children less than 18 months, although it is, along with the surgical removal of the thrombus, the only treatment that limits brain damage after a stroke.

There is no consensus regarding the use on older children who meet standard adult tPA therapy (ES Roach, 2008). In addition, the diagnosis of stroke in children is usually determined by the time required for intravenous or intra-arterial tPA administration (between 3 and 6 hours after onset) (Jordan LC, 2011).

In children who had arterial ischemic stroke associated with a Sickle cell disease, antiplatelet agents and anticoagulants are usually not recommended. However, transfusions are recommended to reduce HbS to <30%. This approach includes both secondary and primary stroke prevention. There is no scientific-sustained evidence which indicates that acute transfusion in case of first arterial ischemic stroke is as effective as chronic transfusions, although they are commonly performed in clinical practice (Jordan LC, 2011).

Generally, the choice between antiplatelet and anticoagulant therapy for children with this pathology varies geographically (centers in the United States use anticoagulant therapy more frequently than centers in Australia, Europe and Canada). Some researchers argue that these geographical differences in care do not permit a balance that could be at the basis of a randomized trial on aspirin versus anticoagulants. (Goldenberg NA, 2009).

#### 4. Surgery therapy

Hemicraniectomy can be a lifesaver in adults faced with extended arterial ischemic stroke and a rapid deterioration in the level of consciousness or shows signs and symptoms of impending herniation. In children, no formal studies of the benefit of hemicraniectomy in the same conditions exist. In a study conducted in 2011 on 10 children with malignant middle cerebral artery infarction, seven had undergone hemicraniectomies (Glasgow score between 4 and 9). All of them survived and experienced a moderate recovery (all seven had hemiparesis, but walking and fluent speech were possible despite left infarctions). The three children who died, did not suffer hemicraniectomies and died due to increased intracranial pressure. Researchers who conducted the study recommended taking in consideration of hemicraniectomy in children with malignant middle cerebral artery infarction, even in the presence of deep coma (Smith, 2011).

#### Neurological sequelae

These are present in more than half of the children

who had arterial ischemic stroke. Motor deficits are most easily observed in these children, while the cognitive deficits are more subtle.

Up to 25% of children with acute stroke will have convulsions. However, no clear data are available on the persistence of seizures and development of epilepsy. Cortical lesions and persistence of crisis more than 2 weeks after the acute event were identified as risk factors for secondary epilepsy (Everts R, 2008).

The young age, male gender and bihemispheric infarct are considered to be adverse prognostic factors after arterial ischemic stroke (Cicccone S, 2011).

#### Conclusions

1. Except for sickle cell disease, stroke is relatively rare in children. Moreover, the risk and clinical presentation factors are distinct, compared to adults, leading to delayed diagnosis
2. There are many challenges in the assessment and treatment of these children, including non-recognition by families and health care providers, the frequent need of anesthesia for MRI diagnosis and lack of treatment studies, beside sickle cell disease
3. There is no uniform approach of treatment. Until randomized pediatric clinical trials based-data become available, the treatment guidelines for acute care of children with stroke will remain extrapolated from adult guidelines
4. General supportive measures for arterial ischemic stroke should include fever control, maintaining a normal level of oxygen, control of hypertension and normalization of glucose levels. In the absence of additional data which could confirm the safety and efficacy, hypothermia should not be used in these children, unless in the context of a clinical trial. There is no evidence that the use of supplemental oxygen is beneficial in children with stroke in the absence of hypoxemia
5. In the absence of clinical or electroencephalographic seizures, prophylactic antiepileptic drugs in children with ischemic stroke is not necessary
6. There are treatment studies needed for arterial ischemic stroke therapy, including safety studies of treatment with tPA, as well as studies comparing anticoagulants and antiplatelet efficacy in secondary stroke prevention.

## Bibliografie / Bibliography

1. Abend NS et al, Impact of continuous EEG monitoring on clinical management in critically ill children. *Neurocrit Care* doi:10.1007/s12028-010-9380-z, 2011
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study, *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 58, no. 1, pp. 113–130, 1980
3. Bowen BC, MR angiography versus CT angiography in the evaluation of neurovascular disease, *Radiology* 245, 357–360, 2007
4. Calder K, Kokorowski P, Tran T, Henderson S, Emergency department presentation of pediatric stroke, *Pediatric Emergency Care*, vol. 19, no. 5, pp. 320–328, 2003
5. Chappell ET, Moure FC, Good MC, Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis, *Neurosurgery* 52, 624–631, 2003
6. Ciccone S, Cappella M, and Borgna-Pignatti C, Ischemic Stroke in Infants and Children: Practical Management in Emergency, *Stroke Research and Treatment, Volume 2011 (2011)*, Article ID 736965
7. DeVeber G, Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors, *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no. 2, pp. 133–138, 2002
8. Everts R et al, Cognitive functioning, behavior, and quality of life after stroke in childhood, *Child. Neuropsychol.* 14, 323–338, 2008
9. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ, Time lag to diagnosis of stroke in children, *Pediatrics* 110, 924–928, 2002
10. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ, Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke, *Circulation*, vol. 114, no. 20, pp. 2170–2177, 2006
11. Giroud M, Lemesle M., Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R, Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993, *Clinical Epidemiology*, vol. 48, no. 11, pp. 1343–1348, 1995
12. Goldenberg NA et al, Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study, *Lancet Neurol.* 8, 1120–1127, 2009
13. Hunter JV, New radiographic techniques to evaluate cerebrovascular disorders in children, *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 7, no. 4, pp. 261–277, 2008
14. Jordan LC, Assessment and treatment of stroke in children, *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 10, no. 6, pp. 399–409, 2008
15. Jordan LC, Hillis E, Pediatric Stroke: Challenges in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Stroke, CME Released: 03/08/2011, <http://www.medscape.org/viewarticle/738553>
16. Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT, Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke, *Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 19, no. 3, pp. 175–183, 2010
17. Lynch JK, Cerebrovascular disorders in children, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 4, no. 2, pp. 129–138, 2004
18. Mackay MT, Gordon A, Stroke in children, *Australian Family Physician*, vol. 36, no. 11, pp. 896–902, 2007
19. Miravet E, Danchavijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V, Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection, *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 49, no. 6, pp. 417–422, 2007.
20. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD, Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, vol. 126, no. 3, pp. 645S–687S, 2008
21. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM et al, Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors, *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no. 2, pp. 139–144, 2002
22. Rafay MF et al, Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke, *Stroke* 40, 58–64 2009
23. Roach ES 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* 39, 2644–2691. 2008
24. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN, Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort, *Pediatrics*, vol. 118, no. 2, pp. 704–709, 2006
25. Smith SE et al, Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in children, *Dev. Med. Child Neurol.* 53, 29–33, 2011
26. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, DeVeber G, The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke, *Stroke*, vol. 37, no. 4, pp. 1120–1122, 2006
27. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT, Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness, *Pediatrics* 124, e227–e234, 2009