

Lapseea arteriaalne isheemiline insult

Kärt Pajula¹

Juhendaja: Rael Laugesaar²

Lapseea arteriaalset isheemilist insulti iseloomustab äkki tekkinud neuroloogiline defitsiit mingi kindla ajuarteri varustusosal, seda lastel alates 29. elupäevast kuni 18 aasta vanuseni. See haigus erineb oluliselt täiskasvanute ajuinfarktist, see on harva esinev haigus, mille ilmingud on varieeruvad, ning seetõttu võib diagnoos hilineada. Lapseea arteriaalse isheemilise insuldi haigestumus on 2–6 juhtu 100 000 elusünni kohta. Kaugtagajärjena kujuneb peaaegu pooltel juhtudel püsiv neuroloogiline kahjustus. Vaatamata edusammudele lapseea arteriaalse isheemilise insuldi ravis on siiani vastukäivaid seisukohti, milline peaks olema õigeim ravitaktika. Praeguseni põhinevad ravisoovitused täiskasvanute ravijuhendite ekstrapoleerimisel lastele. Artiklis on antud ülevaade lapseea arteriaalse isheemilise insuldi levimusest, sümptomitest, riskiteguritest ja ravist.

Lapseea arteriaalne isheemiline insult (AII) ehk arteriaalne ajuinfarkt on defineeritud 1) kui ägeda algusega neuroloogiline defitsiit; 2) radioloogiliselt kui magnetresonantstomograafias (MRT) või kompuutertomograafias (KT) nähtav aju parenhüümi infarkt või infarktid, mis korreleeruvad kindla arteri või arterite varustusalaga ja vastava kliinilise leiuga; 3) vanuse järgi ehk see esineb lastel vanuses 29 päeva kuni 18 aastat (1).

Lapseea AII erineb täiskasvanute ajuinfarktist mitmes olulises aspektis. Nimelt on lapseea ajuinfarkt suhteliselt vähem tuntud nii tavainimeste kui ka tervishoiutöötajate hulgas ja suur hulk lapseeale omaseid võimalikke diferentsiaaldiagnoose põhjustavad märgatavat diagnoosi viibimist (2). AII riskitegurid lastel erinevad märgatavalt täiskasvanuea ajuinfarktiga seostatud riskiteguritest. Erinevalt täiskasvanutest on lapseea AII-ga seotud riskitegureid palju ja need on sageli mittespetsiifilised (3).

AII on lastel omandatud ajukahjustuse oluliseks põhjuseks, millega kaasneb pikaajaline haigestumus ja märkimisväärsed tervishoiu, majanduslikud ja isiklikud kulutused. AII mõjutab oluliselt ka elukvaliteeti, põhjustades kaugtulemina ligi pooltel lastest neuroloogilist defitsiiti (4). Põhilisteks probleemideks lapseea AII puhul on hiline diagnoosimine ja tõendus põhiste ravijuhendite puudumine (5, 6).

Artikli eesmärk on anda ülevaade lapseea AII sümptomitest, riskiteguritest, diagnostikast, prognoosist ja ravist.

EPIDEMIOLOOGIA

Haigestumus lapseea AII-sse on erinevate allikate põhjal 2–6 juhtu 100 000 lapse kohta ja see on üheks kümnest juhtivast surmapõhjusest lapseas (7). 2007. aastal avaldatud Eesti laste epidemioloogilises uuringus leiti, et haigestumus lapseea insuldi on 2,7 juhtu 100 000 lapse kohta ning seejuures AII-sse 1,6 juhtu 100 000 lapse kohta aastas (8). Erinevate uuringute kohaselt esineb lapseea AII-d sagedamini poistel (9, 10).

KLIINILINE AVALDUMINE

Lapseea AII kliiniline avaldumine varieerub oluliselt, sõltudes patsiendi vanusest ja haaratud arterist, mistõttu AII esialgne diagnoosimine on raskendatud (1, 11, 12). Kokku umbes 70–80%-l lastest avaldub AII hemipareesina, millega võib, kuid ei pruugi kaasneda ühe näopoole halvatus või kõnehäire (12). Üldiselt ei ole motoorne afaasia iseloomulik ainult dominantse poolkera AII-le, sest kõnekeskuse lateraliseerumine pole lapseas veel täielik (11).

On täheldatud, et mida noorem on patsient, seda mittespetsiifilisem on kliiniline leid ning sagedamini esineb insuldi ägedas faasis epileptilisi hoogusid (11). Kõige sagedamini esineb ägedas faasis epileptilisi hooge (10–20%) imikutel, kuid epileptiliste hoogude teket on siiski kirjeldatud kõigis vanuserühmades ja ei ole leitud seost AII alatüübiga (1, 11). AII-le järgneva 6 kuu jooksul on täheldatud suuremat epilepsia väljakujunemise riski. Sagedane

Eesti Arst 2019; 98(10):577–584

Saabunud toimetusse: 09.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 26.08.2019
Avaldatud internetis: 27.11.2019

¹ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi lastekliinik, TU Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kärt Pajula
kart.pajula@gmail.com

Võtmesõnad:
lapseea insult, ajuinfarkt lastel, arteriopaatia

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

on ka peavalu, iivelduse ja teadvushäire teke (11). Peavalud esinevad 30%-l lastest, sh oksipitaalsed peavalud, mis võivad olla esimeseks sümptomiks väikeaju infarkti ja/või ekstrakraniaalsete arterite dissektsiooni korral. Kiire algus ja tugev valu pea-, näo- või kaelapiirkonnas vihjavad vaskulaarsele dissektsioonile, mis võib olla põhjustatud väikesest traumast või olla soodustatud juba eelnevast vaskuliidist (1).

Kerge kuni mõõdukas teadvusehäire esineb kuni kolmandikul ajuinfarktiga lastest, erinedes hemorraagilisest insuldist, kus teadvusehäired on palju sagedasemad ja sügavamad (12). Ataksia ja peeringlus on iseloomulikud infratentoriaalsele AII-le, samas kui hemiparees ja hemianopsia vihjavad supratentoriaalse ajuarteri haaratusele (11).

Samuti on võimalik sümptomite järkjärguline kliiniline algus, eriti kui AII põhjuseks on transitoorne fokaalne arteriopaatia (TFA) (1).

RISKITEGURID

Erinevalt täiskasvanutest ei ole ateroskleroosil oluline roll lapsea AII tekkes (13). Täiskasvanutele iseloomulikud riskitegurid nagu arütmiaid, obstruktiivsed ateroskleroosilised arteriopaatiad ja sotsiaal-majanduslik staatus on lastel harva seotud insuldi tekkega (14, 15). Seetõttu tuleb laste puhul arvestada teistsuguste riskiteguritega. Peaaegu pooltel lastel on teada AII teket soodustav seisund AII tekkimise ajal (16). Tavaline on mitmete riskitegurite koosinemine, millest ühed soodustavad ja teised vallandavad trombemboolilise insuldi tekke.

Mitmed uuringud, sealhulgas rahvusvaheline laste insuldiuuring (*International Pediatric Stroke Study*, IPSS), on loonud erinevaid kategooriaid pediatrilise insuldi riskiteguritest. Üldiselt klassifitseeritakse riskitegurid arteriopaatiateks, kardiaalseteks, kroonilistest seisunditest (sh hematoloogilised riskitegurid) ja ägedatest haigustest tulenevateks (16). Terminit „krüptogeenne insult“ kasutatakse, et defineerida insulti, mille puhul etioloogia on jäänud vaatamata põhjalikele uuringutele selgusetuks. Seda tuleb ette 20–30%-l juhtumitest (17).

1. Atreriopaatiad

Nendel juhtudel, kui etioloogia on välja selgitatud, on umbes 80% insultidest põhjustatud aju- või kaelaarterite anatoomilistest kõrvalkalletest, mille sagedasimaks põhjuseks

on arteriopaatiad (17). Aju arteriopaatiate esinemissageduseks erinevate avaldatud uuringute põhjal on 53–86%. Termin aju arteriopaatia on küllaltki lai, hõlmates kaela- ja ajuarterite dissektsiooni, *moyamoya*'t, vaskuliite, sirprakulisest aneemiast (SAst) põhjustatud arteriopaatiat ja idiopaatilist fokaalset tserebraalset arteriopaatiat. On leitud seoseid ka pärilike või omandatud trombofiiliatega (17, 18).

1.1. Transitoorne fokaalne arteriopaatia

TFA on kõige levinum arteriopaatia AII-ga laste hulgas. TFA korral tekib suurte ja keskmise suurusega veresoonte põletik, mille põhjustajaks on peamiselt viiruslikud infektsioonid. TFA diagnoosi kinnitamiseks on vaja teha magnetresonantsangiograafia (MRA) ja/või kompuutertomograafiline angiograafia (KTA). Lisaks peavad olema täidetud 2 kriteeriumit: 1) kolme kuu jooksul AII tekke järel peab kuvamisuuringul ilmestuma ühepoolne fokaalne või segmentaalne stenoos või oklusioon, mis hõlmab sisemise unearteri distaalset osa ja eesmise (A1-segment), keskmise (M1-segment) või tagumise (P1-segment) ajuarteri eesmisi osi; 2) järgneval kuvamisel 6 kuud pärast AII-d ei tohi olla märke progresseerumisest (ei tohi olla stenoosi suurenemist ega uusi arteriaalseid lesioone). Kui pärast 6 kuud on kuvamisuuringul märke arteriaalsete lesioonide progressioonist, viitab see, et tegu on progresseeruva tserebraalse vaskuliidiga. Tuulerõugetele järgnev angiopaatia (PVA) on defineeritud samade kriteeriumite järgi kui TFA, kuid eelnevale lisaks peab olema diagnoositud tuulerõugete infektsioon 12 kuu jooksul enne AII diagnoosi. Mõned teised infektsioonitekitajad nagu parvoviirus B19, tsütomegaloviirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, enteroviirus ja *Helicobacter pylori* võivad olla suurte veresoonte põletike põhjustajaks (19).

1.2. *Moyamoya*

Moyamoya on progresseeruv arteriopaatia, mille põhjus ei ole teada ning mis mõjutab sisemise unearteri harusid. Kui see arteriopaatia esineb bilateraalselt ja ilma süsteemse haiguseta, on tegu *moyamoya*-haigusega. Kui arteriopaatia on ühepoolne või esineb koos mõne süsteemse haigusega, nimetatakse seda *moyamoya*-sündroomiks. *Moyamoya* põhjustab ajuarterite valendiku ahenemist, mis omakorda soodustab transitoorsete ishee-

miliste atakkide (TIA-de) ja AII teket. Kuigi haigus on harv ja mõjutab 1 last miljonist Ameerika Ühendriikides, arvatakse *moyamoya* olevat 6% kõigi lapsea AII-de põhjuseks (20). Sekundaarset *moyamoya*'t võib esineda lastel, kellel on sirprakuline aneemia, neurofibromatoos ja Downi sündroom (12).

1.3. Arteriaalne dissektsioon

Äge pea- ja kaelaarterite dissektsioon on arvatavasti aladiagnoositud ja 7,5–20%-l juhtudest lapsea AII põhjuseks (18, 21). IPSSI uuringust selgus, et 20%-l arteriopaatia lastest esines arteriaalne dissektsioon (18). Enamik dissektsioone tekib sisemise unearteri ekstrakraniaalses osas ja sageli on põhjuseks tõmprauma. Intrakraniaalne dissektsioon on haruldasem ja tekib sageli spontaanselt. Selle põhjusteks võivad olla fibromuskulaarne düsplaasia, Ehlersi-Danlosi sündroom, Marfani sündroom, aordisuietiku stenoos, *osteogenesis imperfecta*, ateroskleroos ja *moyamoya*. Intrakraniaalne dissektsioon manifesteerub isheemiana või subarahnoidaalse hemorraagia. Haaratud arter rekanaliseerub umbes 60%-l lastest, kuid korduva insuldi või TIA tõenäosus on ligi 10%. Peamine eesmärk pea- ja kaelaarterite dissektsiooni ravis on ennetada järgnevat tromboemboolilisi insulde seni, kuni veresoon on paranenud (21).

2. Kardiaalsed põhjused

Nii kongenitaalseid kui ka omandatud südamerikkeid on täheldatud suurel osal AII-ga lastest ja enamikul neist on teada kardiaalne haigus juba AII tekkel (22, 23). AII-ga laste hulgas on kardiaalne haigus diagnoositud 10–30%-l (24). Neist peaaegu 50%-l juhtudest on diagnoositud see seoses kardiaalse protseduuriga (24). Normist kõrvalekalduv südame anatoomia võib suurendada AII tekke riski mitme mehhanismi kaudu, milleks võivad olla paradoksaalsete embolite, põletikujärgse protrombootilise seisundi, rauavaegusaneemia ja halvenenud südamefunktsiooni teke. Tehisvereringeaparaat, vereringeseiskus ja teised kardiokirurgiaga seotud tegurid suurendavad samuti insuldi tekkeriski (22). Vaatamata tänapäevastele kirurgiliste tehnikate kasutamisele võib perioperatiivsel perioodil olla insuldi tekke risk kasvanud. Seevastu lastel, kellel on kompleksne kaasasündinud südamehaigus, püsib risk insuldi tekkeks aastaid pärast viimast südameoperatsiooni ning

see näitab, et insuldi risk on suurenenud südamehaiguse enda tõttu (23).

3. Hematoloogilised põhjused

3.1. Sirprakuline aneemia

Sirprakuline aneemia esineb valdavalt mustanahalistel. Insult võib tekkida 7–13%-l SAg lastest, kellel on ligi 100 korda suurenenud risk insuldi tekkeks võrreldes üldise pediaatrilise populatsiooniga. Kuigi osal SA diagnoosiga lastel tekib intratserebraalne hemorraagia, on AII teke siiski sagedasem (18). SA korral on punalibled poolkuukujulised. Oma ebanormaalse kuju tõttu ei mahu nad väiksematesse veresoontesse ning ummistavad veresoonte valendikud. Arvatakse, et SAg seotud suurenenud ajuverevool ja voolukiirus võivad põhjustada verevooluhäireid, mis viivad aju veresoonte kahjustuste tekkeni: 60–90%-l SAg lastest, kellel on äge AII, on näha kõrvalekalded KTA-l või MRA-l. Tüüpilised kõrvalekalded on distaalse sisemise unearteri või keskmise ajuarteri stenoos või oklusioon. Raske aneemia võib põhjustada AII tekkeks lisariski (13, 23).

3.2. Trombofiiliad

Trombofiiliat defineeritakse kui omandatud või kaasasündinud hemostaasi kõrvalekallet, mis soodustab tromboosi teket (25). Trombofiiliad esinevad sagedamini venoosse kui arteriaalse tromboosi korral. Trombofiiliat on leitud 20–50%-l AII-ga ja 33–99%-l sinovenosse tromboosiga lastest (26).

Mitmeid erinevaid trombofiiliategureid on seostatud AII patofüsioloogiaga. Järgnevalt on välja toodud neist kõige enam uuritud (27).

On leitud seos vastsündinute, laste ja noorte täiskasvanute AII ja V hüübimisteguri Leideni mutatsiooni vahel. Ka protrombiini põhimutatsiooni (20210A) on seostatud protrombiini suurenenud aktiivsusega ja lapsea AII tekkega. Mitmed uuringud on välja toonud lipoproteiin A kõrgenenud taseme seoses vastsündinute ja laste AII tekkes. *In vitro* uuringutes on leitud, et lipoproteiin A mõjutab endoteliaalset rakkude vahendatud fibrinolüüsi ja samuti on koefaktori (*tissue factor*) signalisatsiooniraja inhibiitorit. Koagulatsioonihinhibiitorite antitrombiin III, C-proteiini ja S-proteiini pärilik defitsiit AII tekkes on vaieldav. On uuritud ka omandatud C-proteiini ja

S-proteiini defitsiiti, kus põhjuseks on anti-kehade teke sepsise või mõne viirusinfektsiooni tõttu. Siiski ei ole leitud põhjuslikku seost AII ning C-proteiini, S-proteiini ja antitrombiin III omandatud defitsiidi vahel ning nende roll AII tekkes ei ole teada. Lisaks on leitud seoseid kerge homotsüsteineemia ja lapseea AII vahel (27).

4. Infektsioonid

Infektsioonid ja parainfektsioossed seisundid on olulisel kohal lapseea AII tekkes. Sepsis ja meningiit on juba varasemast tuntud kui insuldi riskitegurid, ent viimastel aastakümnetel on järjest rohkem erinevates uuringutes näidatud ka väiksemate infektsioonide rolli AII tekkes (12). Aina enam on leitud, et põletikulisel reaktsioonil ja põletiku tõttu muutunud signalisatsioonirajal on oluline roll idiopaatilise lapseea AII tekkes (12). Kõige sagedamini seostatakse AII teket *varicella-zoster*-viirusega. Arvatakse, et *varicella*'le lisaks võivad *Borrelia*, *Mycoplasma*, enteroviirus ja parvoviirus samuti provotseerida ajuisheemia teket. On leitud seoseid ka ülemiste hingamisteede infektsioonide ja TFA vahel. Infektsioosse geneesiga AII tekke põhjuseks võib olla ka septiline embolisatsioon bakteriaalse endokardiidi korral (21).

4.1. *Varicella-zoster*-viirus (VZV)

Pärast esmast infektsiooni ehk tuulerõugeid liigub viirus retrograadselt mööda aksoneid närviganglionitesse ning muutub seal latentseks. Reaktiveerumise avalduseks on *herpes zoster* ehk vöötohatis. Harvadel juhtudel liigub viirus mööda närvikiude kesknärvisüsteemi, põhjustades ajuarterite põletikku. VZV võib põhjustada transitoorse intrakraniaalse vaskulopaatia teket mitmeid kuid pärast tüsistumata tuulerõugete episoodi (21). Tavaliselt tekib AII VZV foonil lastel, kes on nooremad, muus osas terved ja kellel on olnud monofaasiline haiguse kulg. Asümptomaatiline VZV reaktiivatsioon võib toimuda stressiolukordades, ka immuunkompetentsete isikute hulgas (28).

4.2. Teised viirusinfektsioonid

Lapseea AII on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) tuntud tüsistus. AII tekke tõenäoliseks mehhanismiks HIVi puhul on intratserebraalse arteriopaatia teke viiruse osakeste otsesest tungimisest arterite seintesse; teiseselt võib AII tekkida

sekundaarselt oportunistlike infektsioonide, meningiidi, entsefaliidi, vaskuliidi, koagulopaatia või kardioembolite tüsistusena.

AII tekkega seostatakse lisaks VZV-le ka teisi herpesviiruseid, sh Epstein-Barri viirust ja tsütomegaloviirust. Parvoviirus B19 on toodud välja riskitegurina lapseea AII tekkes nendel patsientidel, kes põevad juba sirprakulist aneemiat. Lisaks on leitud seoseid ka enteroviiruse, A-tüüpi gripiviiruse ja AII tekke vahel (28).

4.3. Bakterinfektsioonid

Raske bakterinfektsioon, näiteks septitseemia või meningiit, võivad viia ajuinfarkti tekkeni mitme erineva mehhanismi vahendusel, milleks võivad olla tserebraalne vaskuliit, vasospasmid, difuusne tserebraalne intravaskulaarne koagulatsioon, septiliste embolite teke, veresoonekonna koe vigastus. Lapseea AII-ga seostatakse *Salmonella* liike, *Streptococcus pneumoniae*'t, samuti *Mycoplasma pneumoniae*'t, *Borrelia burgdorferi*'t ja *Chlamydia pneumoniae*'t. AII on sageli ka tuberkuloosi komplikatsiooniks. Hiljutises viimast 20 aastat hõlmavas ülevaates kesknärvisüsteemi haarava tuberkuloosi kohta oli ühel kolmandikul uuritud lastest närvisüsteemi piltuuringutel märke insuldist (28).

5. Teised põhjused

Insult on üks paljudest neuroloogilistest haigestumistest, mis võib kaasneda lapseea vähkkasvajate ja nende raviga. Erinevate kohortuuringute põhjal on AII sagedus vähihaigete laste hulgas 0,5–4%, sõltudes diagnoositud pahaloolumulisest kasvajast. Insult on ennekõike vähiravi komplikatsioon. Kõige suurem AII tekke risk on seotud aju kiiritusraviga ja sellele järgneva vaskulopaatia tekkega (29).

Lisaks on seotud lapseea AII-ga paljud süsteemsed haigused. Pärilikke vaskulaarseid sündroomi nagu Sturge'i-Weberi, *incontinentia pigmenti* ja PHACE sündroomi on seostatud lapseea AII-ga. Teised metaboolsed haigused nagu MELAS (mitokondriaalne entsefalomüopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) sündroom ja Fabry tõbi võivad viia AII tekkeni kas veresoonte mõjutamise või energiakao kaudu. Põletik on juba välja toodud kui oluline riskitegur lapseea AII tekkes, ka autoimmuunhaigused nagu luupus ja süsteemsed vaskuliidid võivad olla seotud AII tekkega. Lisaks seostatakse AII esinemisega veel erinevaid geenimutat-

sioone nagu adenosiindeaminaasi (ADA2) puudulikkus ja Notch3 mutatsioonid. Arvestades AII diagnoosi kiireloomulisust, peaks AII-d kaaluma diferentsiaaldiagnoosina kõigil lastel, kellel on fokaalne neuroloogiline defitsiit, ja eriti, kui neil on lisaks äge süsteemne haigus või perekonna anamneesis ülal mainitud haigused (29).

DIAGNOOSIMINE

Diagnoosimise kiirus on kriitilise tähtsusega, sest AII optimaalne ravi on võimalik vaid esimeste tundide jooksul. Sellest sõltub ravi tulemuslikkus ja hilisemad neuroloogilised kaugtulemid. Lapseas on palju seisundeid, mis võivad sarnaneda AII-ga, mistõttu on seisundi kiire hindamine ja neuroradioloogiline uurimine tähtsad diagnoosi kinnitamisel (30).

Lapsel, kellel on tekkinud äge neuroloogiline leid, peab tegema kiiresti peaaegu MRT-või KT-uuringu. KT-uuring on kergesti kättesaadav erakorralise meditsiini osakonnas ja on hea vahend, et eristada AII-d hemorraagilisest insultist, sinovenoosest tromboosist, ajutuumorist ning mõnest muust ajusisesest massiefektist. On oluline teada, et KT-leid on ilma muutusteta esimese 12 tunni jooksul alates sümptomite tekkest. MRT difusioonkaalutud kuvamine on kuldne standard lapsea AII diagnoosimisel tänu oma suuremale tundlikkusele ja spetsiifilisusele, kuid selle kättesaadavus haiguse üliägedas faasis on sageli raskendatud (11). Difusioonkaalutud kujutistel on äge infarkt tuvastatav juba minutite jooksul pärast infarkti teket (31).

Esimese neuroradioloogilise uuringu valik sõltub sellest, kas laps on üliägedas faasis, s.t ajalisel trombolüüsiks sobiv. Kui laps jõuab haiglasse piisavalt kiiresti, saab mõelda trombolüüsile ja/või trombektoomiale ning uuringuga on väga kiire. Esmaseks uuringuks on sellisel juhul KT-uuring peast koos KTAga pea- ja kaelaarteritest ning KT-venograafia. Eesmärgiks on välistada ajuhemorraagia ja väljakujunenud infarkticolde olemasolu ning selgitada välja, kas veresoontes on tromboose või stenoose. Kui laps jõuab haiglasse siis, kui trombolüüsiks sobiv aeg on möödas (nn trombolüüsiaknast väljas), on uuringuga rohkem aega ja seetõttu on esimeseks valikuks MRT-uuring peast, mis võimaldab ajuparenhüümi täpsemalt kuvada ja aitab vältida kiirguskoormust.

Laboratoorsed uuringud ägedas faasis peaksid sisaldama rutiinset biokeemiat, elektrolüütide ja happe-aluse tasakaalu määramist, hematoloogilisi ja hüübimis-uuringuid (11, 31). Lasteneuroloogi ülesanne on last neuroloogiliselt hinnata, täita laste insuldiskaala pedNIHSS (Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale), kinnitada infarkti diagnoos ja otsustada, kas laps kuulub edasisele hüperakuutsele ravile.

UURIMINE RISKITEGURITE SUHTES

Kõiki lapsi, kellel on diagnoositud AII, on soovitatud ravijuhendis, mille on koostanud

Tabel 1. Riskitegurid, sümptomid ja uuringud lapsea arteriaalse isheemilise insuldi korral (12)

Riskitegurid	Iseloomulikud sümptomid	Diagnostilised uuringud
Kardiaalsed probleemid		
Kaasasündinud südamerike kardiomüopaatia	Isiklik anamnees, kliiniline läbivaatus	Ehhokardiograafia, elektrokardiograafia
Endokardiit	Üldseisund, palavik, mikroemboolid	Verekülvid, ehhokardiograafia
Vaskulopaatiaid		
<i>Moyamoya</i>	Korduvad episoodid	MRA, transkraniaalne ultraheliuuring
Arteriaalne dissektsioon	Väike trauma, infektsioon	MRA intra- ja ekstrakraniaalsetest arteritest, rasvsupresseeritud magnetresonants-tomograafiline kuvamine, ultraheliuuring kaelaarteritest
Transitoorne fokaalne arteriopaatia	<i>Varicella-</i> , <i>Borrelia-</i> või muu viirusinfektsioon	MRA, infektsiooni ja vaskuliidi markerid, seroloogilised uuringud
Koagulopaatiaid / hematoloogilised probleemid		
Pärilik koagulopaatia	Isiklik anamnees, perekondlik anamnees, riskiolukorrad	Tase 1: V faktor (Leiden), protrombiin, C-proteiin, S-proteiin, homotsüsteiin, lipoproteiin A, VII faktor Tase 2: fibrinogeen, IX ja XI faktor
Sirprakuline aneemia	Splenomegalia, aneemia	Hemoglobiini elektroforees, vaskulaarne ultraheli
Metaboolsed haigused		
Mitokondriaalsed probleemid	Perekondlik anamnees, mitme elundkonna probleemid, kuklasagara infarkt	Laktaat (veres, seljaajuvedelikus), mDNA, ensüümid lihastes ja nahas
Homotsüsteinuuria	Marfanoidne välimus	Aminohapped uriinis

MRA – magnetresonantsangiograafia; mDNA – mitokondriaalne DNA

Royal College of Paediatrics and Child Health ehk RCPH, uurida eelneva infektsiooni (eriti *varicella*-viiruse), immuniseerimiste, düsmorfsete tunnuste, neurokutaansete stigmade, autoimmuunsete ja vaskulaarsete haiguste suhtes teistes elundisüsteemides (5).

Vaskulaarne piltagnostika on oluline, arvestades sagedast arteriopaatiate esinemist AII-ga patsientide hulgas, ja aitab ennustada AII taastekke riski (32).

Kuna lapsee AII-le on omane mitmete riskitegurite olemasolu, peaks tegema ka laiapõhjalised laboratoorsed uuringud, et uurida patsienti nii infektsioonide, vaskuliitide, trombofiiliate kui ka metaboolsete haiguste suhtes (12). Tabelis 1 on antud ülevaade erinevatest lapsee AII-ga seostatud riskiteguritest, juhtivatest sümptomitest ja esialgsetest uuringutest.

DIFERENTSIAALDIAGNOOS

Lastel on insuldi diagnoosimine võrreldes täiskasvanutega keerulisem. Vaatamata järjest kasvavale teadlikkusele lapsee AII-st ei kaaluta seda tihti võimaliku diagnoosihüpooteesina, kui lapsel tekib kiiresti ja ootamatult neuroloogiline defitsiit. Diagnoosimine on veelgi raskem laste puhul, kellel avalduvad mittespetsiifilised sümptomid nagu peavalu ja oksendamine. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb ägedalt tekkinud neuroloogilise defitsiidi korral lisaks AII-le arvesse ka hemipleegiline migreen, Toddi parees (epilepsiahoojärgne parees), ajuhemorraagia, siinustromboos, ajutrauma, ajutuumor, kesknärvisüsteemi infektsioon, demüeliniseeriv haigus (*sclerosis multiplex*, äge dissemineeritud entsefalomüeliit (ADEM)), metaboolne insult (33).

Eri uuringute kohaselt on aeg sümptomite algusajast kuni AII diagnoosimiseni lastel 16 kuni 24,8 tundi, haiglasine diagnoosi viibimine on 9,6 kuni 12,7 tundi (6). Uuringus, mis hõlmas 209 ägeda AII-ga last, jõudis 70% lastest haiglasse esimese 6 tunni jooksul, kuid ainult 20%-l neist diagnoositi insult 6 tunni jooksul (33). 62%-l lastest kahtlustati insulti juba esialgsete sümptomite ilmnemisel (6).

RAVI

Kliinilistel uuringutel põhinevaid ravijuhendeid lapsee AII käsitlemise kohta ägedas faasis ei ole ja ravi on praegu vastuoluline. Kehtivates ravijuhendites ei ole soovitatud lastel

rutiinselt haiguse üliägedas staadiumis ravi kasutada. Samas kogemus täiskasvanute insuldi ravimisel ning üksikud lapsee AII juhukirjed näitavad, et trombolüüs ja trombektoomia võivad lapsee AII korral olla tõhusad ja ohutud. Järgnevalt on välja toodud soovitused, mis põhinevad peamiselt Tartu Ülikooli Kliinikumi ravijuhendil.

Ravi ägedas faasis hõlmab hingamisteede ja südame-veresoonkonna seisundi jälgimist, agressiivset infektsioonide, epileptiliste hoogude ja palaviku ravi; normoglükeemia, normovoleemia ja happe-aluse tasakaalu säilitamist. Kui laps on nn ajaaknas (sümptomite tekkest kuni 4,5 tundi), piltagnostiliselt on tõestatud trombi või arteri stenooosi olemasolu ja puuduvad vastunäidustused trombolüüsiravile, alustatakse trombolüütilise raviga koe plasminogeeni aktivaatoriga (t-PA). Teatud juhtudel võib ka lapsee AII ravis kaaluda trombektoomiat. Sel juhul peab tromb asuma suurtes arterites nagu basilaararteris, seesmises unearteris või keskmise ajuarteri tüves. Sümptomite tekkest võib olla möödas kuni 6 tundi ja basilaararterite tromboosi puhul kuni 48 tundi.

On tõestatud, et põletikumarkerite sisaldus on AII-ga lastel võrreldes kontrollrühmaga suurenenud. Ägeda ja adaptiivse põletikulise reaktsiooni teke vastuseks isheemilisele insuldile võib ajukoe kahjustust süvendada. Seetõttu võiks kaaluda AII ravis ka immuunteraapiat, eriti TFA esinemise korral (34), et ravimite abil kontrollida immuunsüsteemi vastust. Immuunteraapia võimalikud rollid AII ravis võivad olla primaarse või korduva AII tekke ennetamine ja ägeda ravimeetodina võib see parandada neuroloogilist kaugtulemit (34).

7 päeva jooksul jätkub antikoagulantravi madalmolekulaarse hepariiniga (LMWH) või hepariiniga. Edasine ravi sõltub AII etioloogiast. Ravi jätkub varfariini või LMWHga ekstrakraniaalsete arterite dissektsiooni ja südamepatoloogiate korral, kus kardioemboli kordusrisk on suur. Muudel juhtudel jätkub ravi aspiriiniga (31).

Sirprakulise aneemia ja AII-ga patsientide ravi hõlmab veenisest hüdratatsiooni ja transfusiooni. Ravi eesmärk on hoida sirprakulise aneemia korral toodetava hemoglobiini (HbS) tase alla 30% ja hemoglobiini väärtus 100–125 g/l. *Moyamoya*-haiguse korral kasutatakse kas otsest või kaudset operatiivset revaskularisatsiooni (33).

REHABILITATSIOON

Lisaks ravile ägedas faasis ja sekundaarsele preventatsioonile on oluline roll taastusravil. Taastusravil on potentsiaalselt soodne mõju pikaajalisele haigestumuse vähendamisele, elukvaliteedile ja emotsionaalsele tervisele. Rehabilitatsioonis kasutatakse multidistsiplinaarset lähenemist, kaasates füsioterapeute, logopeede, tegevusteraapeute ja psühholooge. Teised võimalikud teraapiameetodid on nn sunnimeetod (*constraint induced movement therapy*, CIMT) ja transkraniaalne magnetstimulatsioon (*transcranial magnetic stimulation*, TMS). Uuringud on näidanud, et CIMT mitte ainult ei paranda motoorsete oskuste omandamist, vaid muudab ka nende oskuste taset. Arvatakse, et insult võib põhjustada ajukoore motoorse keskuse inaktivatsiooni. TMS on mitteinvasiivne meetod ajukoore stimuleerimiseks, et soodustada motoorsete oskuste taas õppimist (35).

PROGNOOS

Uuringute kohaselt ennustavad halba prognoosi järgmised tegurid: noor iga (36), suur infarktiala (37, 38), teadvusseisundi muutus, palavik ja epileptilised hood sümptomite tekke ajal (36, 39–42), parema keskmise ajuarteri varustusala infarkt (36), bilateraalne isheemia (39), arteriopaatia (39, 43), hüperglükeemia akuutses faasis (38) ja üks aasta pärast infarkti raske persisteriv defitsiit, mis on halva prognoosi näitajaks täiskasvanueas (44).

Korduva AII teke varieerub, olles 6–35%. Arteriopaatia on kõige tähtsam riskitegur korduva AII tekkeks, suurendades taastekke riski üle 65%. Teised riskitegurid, mida seostatakse korduva AII tekkega, on geneetiline trombofiilia, eelnev TIA, bilateraalne infarkt, immuunpuudulikkus ja leukotsütoos. Epilepsia pärast insulti esineb 15–20%-l AII-ga lastest. Nendel lastel on elukvaliteedi ja kognitiivse kaugtulemi prognoos halvem. Füüsiline ja motoorne kahjustus on levinud pärast lapsea AII-d. Šveitsis korraldatud populatsioonipõhise uuringu põhjal tekkis umbes pooltel lastel pikaajaline neuroloogiline kahjustus. Läbilõikelised järelkontrolluuringud on näidanud, et motoorikakahjustused ulatuvad kergest kohmakusest kuni olulise hemipareesini 50–80%-l lastest. Hemipareesi on täheldatud 75%-l lastest. Uuringud on näidanud, et pärast lapsea AII-d on intellektuaalne

võimekus vähenenud, jäädes oluliselt halvemaks kontrollrühma omast ja standarditud testidele vastavatest normidest (4).

KOKKUVÕTE

Lapsea arteriaalne isheemiline insult on haruldane haigus, millele on iseloomulik mittespetsiifiline sümptomaatika, mistõttu on haigust raske diagnoosida ja sageli diagnoos hilineb. Lapseas läbi põetud infarkt on oluliselt elukvaliteeti mõjutav haigus. Põhilisteks probleemideks on diagnoosi hiline mine ja kliinilistel uuringutel põhinevate ravijuhendite puudumine.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Childhood arterial ischaemic stroke

Kärt Pajula¹

Supervisor: Rael Laugesaar²

Childhood arterial ischaemic stroke (AIS) is characterized as an acute onset neurological deficit due to an infarct in the arterial territory among children 29 days to 18 years of age. It differs in essential aspects from adult stroke. It is rare and its presentation is varied encompassing a wide variety of age-specific differential diagnoses, which leads to considerable delay in the diagnosis. The incidence of paediatric AIS is 2–6 cases per 100,000 live births. The long-term sequelae of arterial ischaemic stroke include almost half of the children's long-term neurological impairments. Despite substantial advances in the research and care of paediatric stroke, there is still controversy regarding the best treatment in children. Hence treatment recommendations have been based on extrapolation from adult guidelines. The purpose of this article was to give an overview of the incidence, symptoms, risk factors and treatment of paediatric arterial ischaemic stroke.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:371–7.
2. Gerstl L, Bonfert MV, Nicolai T, et al. Childhood stroke: What are the special features of childhood stroke? 2017;88:1367–76.
3. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk

¹ 6th year student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Department of Pediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia; Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kärt Pajula
kart.pajula@gmail.com

Keywords:
childhood stroke,
paediatric brain infarct,
arteriopathy

- factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014;13:35–43.
4. Greenham M, Gordon A, Anderson V, Mackay MT. Outcome in childhood stroke. *Stroke* 2016;47:1159–64.
 2. Stroke in childhood: Clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation (2017). Royal College of Paediatrics and Child Health. <http://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline> (Accessed on March 20, 2018).
 6. Mirsky DM, Beslow LA, Amlie-Lefond C, et al. International Paediatric Stroke Study Neuroimaging Consortium and the Paediatric Stroke Neuroimaging Consortium. Pathways for neuroimaging of childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2017;69:11–23.
 7. Jones BP, Ganesan V, Saunders DE, Chong WK. Imaging in childhood arterial ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2010;52:577–89.
 8. Laugesaar R, Kolk A, Uustalu Ü, et al. Epidemiology of childhood stroke in Estonia. *Pediatr Neurol* 2010;42:93–100.
 9. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003;61:189–94.
 10. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G, International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke* 2009;40:52.
 11. Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE, et al. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Ital J Pediatr* 2015;41:95.
 12. Steinlin M. A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade. *Neuropediatrics* 2012;43:1–9.
 13. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:239–48.
 14. Lo W, Stephens J, Fernandez S. Paediatric stroke in the United States and the impact of risk factors. *J Child Neurol* 2009;24:194–203.
 15. Fox C, Fullerton H. Recent advances in childhood arterial ischemic stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:217–24.
 16. deVeber G. Childhood stroke. *Ann Neurol* 2012;72:827–8.
 17. Khan R, Chan AK, Mondal TK, Paes BA; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THIN) Group. Patent foramen ovale and stroke in childhood: A systematic review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:500–11.
 18. Beslow LA, Jordan LC. Pediatric stroke: the importance of cerebral arteriopathy and vascular malformations. *Childs Nerv Syst* 2010;26:1263–73.
 19. Sébire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward a definition of cerebral arteriopathies in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:617–22.
 20. Smith ER, Scott RM. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:353–60.
 21. Steiger HJ, Hänggi D, Assmann B, Turowski B. Cerebral angiopathies as a cause of ischemic stroke in children: differential diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:851–6.
 22. Numis AL, Fox CK. Arterial ischemic stroke in children: risk factors and etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:422.
 23. Roach ES, Golomb MR, Adams R, 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.
 24. Asakai H, Stojanovski B, Galati JC, et al. Risk factors for periprocedural arterial ischaemic stroke in children with cardiac disease. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1385–92.
 25. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol* 2007;44:106–13.
 26. Chan AK, deVeber G. Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:301–8.
 27. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, et al. Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002;15:139–44.
 28. Moraitis, Ganesan V. Childhood infections and trauma as risk factors for stroke. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:527.
 29. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:23–33.
 30. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, et al. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics* 2006;118:704–9.
 31. TÜK ravijuhend
 32. Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2008;7:425–35.
 33. Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:175–83.
 34. Edwards HB, Mallick AA, O'Callaghan FJK. Immunotherapy for arterial ischaemic stroke in childhood: a systematic review. *Arch Dis Child* 2017;102:410–5.
 35. Bernard TJ, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Amlie-Lefond C, Fullerton HJ. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;63:679–96.
 36. Cnossen MH, Aarsen FK, Akker SLJ, et al. Paediatric arterial ischaemic stroke: functional outcome and risk factors. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:394–9.
 37. Ganesan V, Ng V, Chong WK, et al. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child* 1999;81:295–300.
 38. Grelli KN, Gindville MC, Walker CH, Jordan LC. Association of blood pressure, blood glucose, and temperature with neurological outcome after childhood stroke. *JAMA Neurol* 2016;73:829–35.
 39. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:1120–7.
 40. Keidan I, Shahar E, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates. *Acta Paediatr* 1994;83:762–5.
 41. Delsing BJ, Catsman-Berrevvoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001;24:283–9.
 42. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Outcome and recurrence one year after paediatric arterial ischaemic stroke in a population-based cohort. *Ann Neurol* 2016;79:784–93.
 43. Goldenberg NA, Jenkins S, Jack J, et al. Arteriopathy, D-dimer, and risk of poor neurologic outcome in childhood-onset arterial ischemic stroke. *J Pediatr* 2013;162:1041–6.
 44. Elbers J, deVeber G, Pontigon AM, Moharir M. Long-term outcomes of pediatric ischemic stroke in adulthood. *J Child Neurol* 2014;29:782–8.