

**Diagnosi e terapia dello stroke ischemico pediatrico in fase
acuta**

Linea guida SIP-SIMEUP-SINP

2007

Coordinatori:

**Antonella Palmieri UO di Pronto Soccorso Medicina d'Urgenza
DEA Istituto G. Gaslini - IRCCS Genova**

Salvatore Savasta Clinica Pediatrica Policlinico S. Matteo -Pavia

Stefania Zampogna UO di Pediatria Ospedale Ciaccio - Catanzaro

Gruppo di lavoro

**Armando Cama SINchP
Referente Società Italiana di Neurochirurgia Pediatrica
UO di Neurochirurgia-Istituto G. Gaslini-IRCCS- Genova**

**Carlo Gandolfo, Andrea Rossi AINR
Referenti Associazione Italiana di Neuroradiologia
UO di Neuroradiologia – Istituto G. Gaslini- IRCCS Genova**

**Angelo Claudio Molinari AIEOP
Referente Società Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica
Centro regionale di riferimento per le coagulopatie
Dipartimento di Emato-Oncologia Istituto G. Gaslini-IRCCS Genova**

Andrea Moscatelli , Miriam Tumolo SARNEPI
Referenti Società Italiana di Anestesiologia e Rianimazione
pediatrica
UO di Anestesia e Rianimazione –Istituto G. Gaslini - IRCCS Genova

Alessandro Rimini SICP
Referente Società Italiana di Cardiologia Pediatrica
UO di Cardiologia- Istituto G. Gaslini-IRCCS Genova

Manuela Agostini Pediatra
DEA Ospedale Regina Margherita
Torino

Annamaria Laverda Neuropediatra e Neuropsichiatra infantile
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova

Umberto Raucci Pediatra
DEA Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' IRCCS
Roma

Alberto Tozzi Epidemiologo
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' IRCCS
Roma

Riccardo Longhi
Coordinatore Commissione Tecnica Linee guida
della Società Italiana di Pediatria

Pasquale Di Pietro
Presidente Società Italiana di Pediatria

INDICE

Presentazione

Scopo della linea guida

Metodologia

Definizione di stroke pediatrico ischemico

Epidemiologia

Eziologia

Presentazione clinica

Diagnosi differenziale

Diagnosi

a) **Accertamenti neuroradiologici**

b) **Accertamenti cardiologici**

Terapia

a) **Stabilizzazione**

b) **Terapia specialistica**

Bibliografia

Allegati

PRESENTAZIONE

Lo stroke in età pediatrica è stato per anni una patologia poco conosciuta e studiata, sebbene costituisca una delle prime dieci cause di morte in questa fascia di età (1). Numericamente inferiore a quello dell'adulto, può comportare, per i possibili esiti, un notevole impegno per il paziente in età evolutiva e la sua famiglia, non solo per gli aspetti clinici, ma anche per le ripercussioni emotive, sociali ed assistenziali (2,3,4,5, 6).

Nel passato, la gestione clinico-terapeutica è stata ricavata essenzialmente dall'esperienza e dagli studi sull'adulto.

Tuttavia, le profonde differenze dal punto di vista eziopatogenetico e fisiopatologico dello stroke nell'adulto e nel bambino hanno indotto alla realizzazione di studi multicentrici e registri nazionali in età pediatrica come in Canada o in Svizzera. (7, 8).

In Italia, non sono disponibili dati epidemiologici su base nazionale, ma solo casistiche di pazienti.

Esistono due linee guida (LG) per lo stroke ischemico pediatrico, entrambe pubblicate alla fine del 2004: quelle inglesi, del Paediatric Stroke Working Group (9), decisamente più ampie in quanto comprensive dei diversi aspetti della gestione del bambino con stroke e quelle statunitensi-canadesi dell'American College of Chest Physicians (ACCP) che, nell'ambito di una linea guida per la terapia delle più comuni condizioni trombotiche del bambino, includono anche una sezione sullo stroke ischemico (10, 50).

Entrambe le LG, però, si soffermano poco sugli aspetti peculiari della gestione del bambino in fase acuta, essendo basate su studi condotti sull'adulto e su pochi studi pediatrici non randomizzati o su esperienze aneddotiche.

SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Fornire raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento dello stroke ischemico in fase acuta. La presente LG non considera l'età neonatale.

E'certamente necessario dichiarare che proprio la mancanza in età pediatrica di dati epidemiologici certi e di studi controllati ha condizionato spesso la forza delle raccomandazioni .

DESTINATARI

Pediatri ed altre figure professionali, con competenza pediatrica, coinvolte nel processo diagnostico-terapeutico dello stroke

IMPLEMENTAZIONE

- 1) Presentazione e discussione ai Congressi della Società Italiana di Pediatria (SIP) e delle Società affiliate
- 2) Pubblicazione sul sito internet della SIP
- 3) Pubblicazioni su riviste pediatriche
- 4) Corsi di formazione ed aggiornamento (presentazione teorico- pratica a piccoli gruppi di discenti)

VALUTAZIONE di EFFICACIA

Monitoraggio di indicatori, appositamente scelti, che vadano a valutare l'effettiva efficacia della LG

AGGIORNAMENTO

Ogni 3 anni, se non intervengono prima segnalazioni di particolare rilevanza in letteratura in grado di modificare, in misura sostanziale, la base delle conoscenze sulla malattia

FINANZIAMENTI e CONFLITTI di INTERESSE

Nessuno degli estensori ha ricevuto finanziamenti di alcun genere per la stesura di questa LG o ha indicato potenziali conflitti di interesse

METODOLOGIA

Per la redazione della presente LG, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura, ricercando i lavori scientifici, sulla base della piramide delle evidenze, considerando in ordine di priorità:

- Revisioni sistematiche
- Studi randomizzati controllati in doppio cieco
- Studi randomizzati controllati
- Studi di coorte
- Studi caso-controllo
- Serie di casi
- Case reports
- Editoriali-Review, report di congressi, opinioni di esperti

Inoltre, sono state considerate le raccomandazioni espresse su LG sullo stroke pediatrico già esistenti, in accordo al livello di evidenza riportato.

Per il reperimento delle fonti (identificazione e analisi della letteratura), è stata effettuata una ricerca bibliografica mediante parole chiave (Pediatric stroke, Pediatric arterial stroke, Pediatric ischemic stroke , Childhood stroke, Epidemiology, Emergency Department, Therapy) variamente combinate sulle banche dati Medline-Pubmed, Embase e Cochrane Library dal 1994 al 2007. Inoltre, sono stati ricercati altri documenti rilevanti della letteratura, attraverso motori di ricerca generici e le LG già pubblicate sull'argomento.

Gli articoli individuati, dopo una verifica sulla congruità del contenuto, sono stati selezionati e sottoposti ad una valutazione sulla qualità metodologica e riassunti in una scheda di valutazione. Le schede sono state inviate a tutti i componenti del gruppo di redazione della LG (Allegato A)

Per la stesura della LG è stato consultato il manuale metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (www.pnlg.it) (11). Le prove di efficacia e le raccomandazioni contenute nella LG, utilizzate per redigere il testo, sono state classificate basandosi sui livelli di evidenza del PNLG. (Allegato B) Tali livelli hanno lo scopo di riflettere il grado di validità dei risultati e delle conclusioni riportate nei singoli lavori utilizzati, portando alla formulazione della forza delle raccomandazioni. (Allegato C)

DEFINIZIONI

Lo stroke è una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di un deficit neurologico riferibile al territorio di perfusione di un'arteria cerebrale e dall'evidenza neuroradiologica di una lesione ischemica.

Questa definizione, basata sulla nozione che le indagini neuroradiologiche, in particolare la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), sono oggi irrinunciabili per definire l'origine cerebrovascolare della sintomatologia (9,14,15,17), completa quella eminentemente clinica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che definisce lo stroke come una “sindrome clinica basata sulla rapida insorgenza di segni neurologici focali o di una disfunzione cerebrale diffusa della durata di almeno 24 ore o con esito mortale, senza cause apparenti al di fuori di un'origine vascolare” (4,12, 13).

Si definisce invece attacco ischemico transitorio (TIA) un “deficit neurologico acuto focale o diffuso, transitorio, riferibile ad un territorio di distribuzione arteriosa, in un paziente in cui la RMN non mostra segni di ischemia, ma la storia clinica e le indagini cliniche e strumentali suggeriscono una origine vascolare” (9, 16, 17).

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di stroke ischemico arterioso nel bambino al di sopra dei 28 giorni di vita, riportata in letteratura , varia tra 1,2 e 7,9 casi/100.000 bambini per anno **(4, 7, 8, 22, 23,24)**.

Tuttavia, negli ultimi vent'anni, si è registrato un aumento dell'incidenza dello stroke ischemico, in relazione probabilmente alla maggiore attenzione verso questa patologia, alla disponibilità di tecniche neuroradiologiche più sensibili e alla maggior sopravvivenza dei bambini con patologie primitive che predispongono allo stroke. D'altro canto, l'introduzione di misure di prevenzione primaria puo' ridurre significativamente lo stroke in patologie selezionate , come ad esempio l'anemia falciforme, in cui l'incidenza rimane elevata (11% prima dei venti anni di età) **(3, 5, 6, 17, 25, 26, 27)**.

Per quanto riguarda l'outcome, più del 50% dei bambini con stroke presenta esiti neurologici motori e/o cognitivi, crisi epilettiche e/o disturbi psichici. La mortalità varia dal 5 al 28%. Il rischio di ricorrenza è intorno al 20-30% **(3, 4, 6, 27, 28)**.

Negli anni, la creazione e il consolidamento di registri epidemiologici (in Italia un esempio è dato dal Registro delle Trombosi infantili- RITI recentemente costituito) porterà certamente ad un incremento delle conoscenze .

EZIOLOGIA

I fattori di rischio dell'infarto cerebrale in età pediatrica differiscono significativamente da quelli dell'adulto, nel quale sono soprattutto legati alla malattia aterosclerotica e cardioembolica. Sono stati individuati nel bambino oltre 100 fra fattori di rischio e cause di stroke; i più frequenti sono le cardiopatie, le vasculopatie, i disordini ematologici e le infezioni **(7, 19, 21, 29, 30, 31, 32, 33,117,118,119,121)** [TAB 1]. Tuttavia, nel 11-25% dei pazienti non viene identificato alcun fattore di rischio e si parla di stroke criptogenetico **(4, 8, 18, 34)**.

Il ruolo dei fattori protrombotici acquisiti e congeniti nella eziopatogenesi dell'infarto ischemico è stato indagato in numerosi studi, con risultati non univoci. Anomalie protrombotiche vengono riportate nel 20-50% dei bambini con stroke , spesso in associazione ad altri fattori di rischio. I dati più consistenti riguardano la presenza di deficit di fattore V Leiden, deficit di proteina C, elevati livelli di lipoproteina (a). Ci sono evidenze che i bambini con alcune anomalie protrombotiche sono a maggior rischio di recidiva. Tuttavia, non è ancora chiaro se queste anomalie abbiano un diretto nesso causale con l'infarto o contribuiscano a determinarlo in presenza di altri fattori genetici o ambientali **(29, 35, 36, 37, 38, 39, 40,41)**.

L'associazione di più fattori di rischio sembra correlare con una prognosi sfavorevole in termini di esiti neurologici, di recidiva, di mortalità. È importante, quindi, non fermarsi al riscontro di un primo fattore, ma completare l'iter diagnostico per giungere ad un'accurata diagnosi eziologica, alla luce anche della possibilità che alcune condizioni siano trattabili **(8,36)**.

Raccomandazione 1

Il bambino con stroke ischemico deve essere sottoposto ad un completo work up diagnostico in quanto possono sussistere piu' cause e/o fattori di rischio

**RACCOMANDAZIONE DI GRADO A
LIVELLO DI EVIDENZA V**

Cause e fattori di rischio dello stroke arterioso ischemico del bambino(modificato da deVeber) (13) TAB 1

MALATTIE SISTEMICHE	
<p style="text-align: center;">Disordini ematologici</p> <p>Emoglobinopatie (anemia falciforme) Porpora trombocitopenica autoimmune Trombocitosi Policitemia Leucemia o altre neoplasie Porpora trombocitopenica trombotica</p>	<p style="text-align: center;">Disordini metabolici</p> <p>Iperomocistinemia Iperlipidemia Aumento della Lipoproteina a Disordini mitocondriali (MELAS) Omocistinuria Malattia di Fabry</p>
<p style="text-align: center;">Condizioni Protrombotiche congenite o acquisite</p> <p>Sindrome da antifosfolipidi Alterazioni lipoproteine Deficit Antitrombina Deficit di Proteina S Deficit proteina C Deficit di Plasminogeno Mutazione Fattore V Leiden Mutazione della Protrombina G20210A Polimorfismi della Metiltetraidrolati riduttasi Contraccettivi orali, assunzione di L- asparaginasi Gravidanza e periodo post-partum</p>	<p style="text-align: center;">Malattie sistemiche</p> <p>Aterosclerosi precoce Diabete Malattia di Ehlers-Danlos Pseudoxantoma elasticum</p>
TRAUMI	
<p>Erniazione cerebrale, Compressione arteriosa Dissezione arteriosa post- traumatica Trauma intra-orale Legatura della carotide (ECMO) Arteriografia</p>	<p>Embolismo liquido amniotico/placentare Embolia grassosa/adiposa o gassosa Embolia iatrogena da corpo estraneo Cateterismo cardiaco</p>
CARDIOPATIE	
<p style="text-align: center;">Malattie cardiache congenite</p> <p>Coartazione Difetti complessi congeniti Difetti settali ventricolari/atriali Pervietà del dotto arterioso Pervietà del forame ovale Stenosi aortica o mitralica</p>	<p style="text-align: center;">Malattie cardiache acquisite</p> <p>Cardiomiopatia e miocardite Disaritmie Endocardite batterica Malattia reumatica Mixoma atriale Rabdomioma cardiaco Valvola cardiaca protesica</p>
PATOLOGIE VASCOLARI	

<p style="text-align: center;">Vasculopatie</p> <p>Angiopatía post-varicella Arteropatía transitoria cerebrale Displasia arteriosa fibromuscolare Malattia di Moyamoya Vasculopatía post-radiazioni</p> <p style="text-align: center;">Disordini vasospastici</p> <p>Eemicrania Intossicazioni da sostanze ergotamine-alcaloidi (Ergot poisoning) Vasospasmo con emorragia subaracnoidea</p>	<p style="text-align: center;">Vasculiti</p> <p>Abuso di droghe (cocaina, anfetamina) Angite primitiva del SNC Arterite di Takayasu Artrite reumatoide Dermatomiosite LES Meningite Patologia infiammatoria intestinale Poliarterite nodosa</p>
---	--

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dello stroke ischemico è età e sede dipendente.

Nel lattante e nel bambino più piccolo può essere aspecifica, con segni clinici focali scarsi e sintomatologia più frequente rappresentata da : convulsioni , febbre, irritabilità o cefalea, distonie, alterazione del sensorio.

Nella seconda infanzia e nelle età successive, la presentazione clinica prevalente consiste in un deficit neurologico acuto focale quale una emiparesi associata o meno a convulsioni. **(9,15,20, 46, 47, 48, 49).**

Uno studio, condotto in Svizzera su 40 soggetti con stroke di età compresa fra 1 mese e 16 anni, riporta emiparesi nel 30% dei pazienti, paralisi del VII nervo cranico nel 20%, cefalea o alterazione dello stato di coscienza (sonnolenza e stanchezza) nel 15%, disfasia in circa il 13%; meno frequentemente alterazioni del tono e della sensibilità, crisi epilettiche, atassia, nausea, sintomi oculari, vertigini, disfagia, disturbi del comportamento **(8).**

Un altro studio, basato sui dati del registro canadese, riporta, come segni d'esordio, emiplegia nel 51% dei bambini, disturbi del linguaggio nel 17% e crisi epilettiche nel 48% **(7).**

La sintomatologia clinica, oltre all'età, è correlata al territorio vascolare coinvolto. Il distretto più colpito è quello dell'arteria cerebrale media .

TAB 2 Sintomatologia clinica in rapporto al territorio vascolare interessato

Sintomi	Distretto vascolare
<i>Afasia</i> <i>Emianopsia</i> <i>Convulsioni</i> <i>Emiparesi</i>	<i>Arterie cerebrali media- anteriore e carotide int.</i>
<i>Atassia</i> <i>Disturbi del respiro</i> <i>Disturbi del sensorio</i> <i>Nistagmo</i> <i>Opistotono</i> <i>Tremori</i> <i>Vertigini</i> <i>Vomito</i>	<i>Arteria basilare</i>
<i>Alterazioni del sensorio</i> <i>Cefalea</i> <i>Deficit motori</i> <i>Episodi aspecifici (febbre, vomito)</i> <i>Segni cerebellari</i>	<i>Arteria cerebellare</i>

La rapidità di insorgenza dei sintomi correla fortemente con la patogenesi dell'evento ischemico. L'insorgenza non improvvisa (> 30 minuti) orienta per un meccanismo trombotico (p.e. arteriopatia infiammatoria), mentre l'esordio improvviso è legato prevalentemente ad un evento embolico (dissezione, cardiopatia). L'orientamento clinico deve guidare la priorità delle indagini diagnostiche e il trattamento iniziale (terapia anticoagulante vs antiaggregante) (49).

Raccomandazione 2

L'infarto cerebrale ischemico cerebrale va sempre sospettato in caso di:

- **deficit neurologico ACUTO**
- **alterazione dello stato di coscienza**
- **prima crisi epilettica focale**
- **qualsiasi sintomo neurologico di nuova insorgenza in un bambino con anemia falciforme**

**RACCOMANDAZIONE DI GRADO A
LIVELLO DI EVIDENZA V**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel bambino che presenti un deficit neurologico acuto devono essere prese in considerazione, oltre all'infarto ischemico, anche le altre patologie cerebrovascolari (infarto emorragico, trombosi dei seni venosi), nonché altre condizioni morbose.

Tra le cause più frequenti di emiplegia acuta vi sono la paralisi di Todd e l'emicrania. Una crisi epilettica focale, infatti, può essere seguita da monoparesi o emiparesi, senza alterazione dello stato di coscienza o altri segni di malattia. Molto raramente, un deficit motorio focale può essere l'unica manifestazione della crisi (51). Anche l'emicrania emiplegica può mimare un incidente vascolare. In genere, in questo caso, il deficit motorio segue a sintomi visivi e/o sensitivi e precede tipicamente la cefalea. Un'emiplegia acuta legata ad una meningoencefalite è spesso associata a febbre, cefalea e alterazione della coscienza. Anche una emorragia in sede di tumore può manifestarsi con un deficit focale improvviso.

Altre cause di deficit neurologico acuto sono la leucoencefalite acuta disseminata, la cerebellite, l'encefalopatia posteriore reversibile (da tossicità da farmaci o da ipertensione arteriosa), l'emiplegia alternante, gli

infarti metabolici (malattie mitocondriali, in cui le aree di alterato segnale alla RMN non corrispondono ad un territorio vascolare), l'ipoglicemia. Vanno tenuti presenti, infine, i disturbi di origine psicogena. **(16, 48)**

In un bambino che si presenti con deficit neurologico acuto, pertanto, è sempre indicato eseguire tempestivamente una valutazione clinica e strumentale completa, in particolare la RMN per chiarire la diagnosi. **(16,19)**

In caso la RMN non sia disponibile, va eseguita una Tomografia assiale computerizzata (TAC) cerebrale **(67)**

.

DIAGNOSI

Pur essendo auspicabile che il paziente pediatrico sia sempre assistito da personale medico ed infermieristico con competenze pediatriche, le differenti caratterizzazioni della rete pediatrica in Italia, variabile da Regione a Regione, rendono impossibile fornire raccomandazioni puntuali e precise sull'opportunità del trasferimento di questi pazienti in centri pediatrici di III livello.

Il paziente con sospetto stroke deve essere sottoposto a :

- valutazione clinica con esame obiettivo che miri ad una precoce rilevazione dei danni neurologici e ne stabilisca la sede.
- anamnesi personale, familiare, fisiologica, patologica che devono mirare alla rilevazione di fattori di rischio importanti nel guidare l'iter diagnostico. A questo proposito, una particolare attenzione deve essere riservata alla tempistica dell'insorgenza dei sintomi e alla modalità di presentazione degli stessi, con la rilevazione di informazioni da testimoni/genitori o dal paziente stesso, se l'età e le condizioni lo permettono
- Prelievo venoso volto alla valutazione di selezionati parametri ematochimici (esame emocromocitometrico, PCR, glicemia, azotemia, creatinina, funzione epatica, LDH, ionogramma sierico, Emogasanalisi, PT, PTT, fibrinogeno)
- Accertamenti neuroradiologici. (che verranno trattati in dettaglio di seguito)

- Accertamenti cardiologici (che verranno trattati in dettaglio di seguito)
- Esecuzione di ulteriori esami ematochimici di approfondimento diagnostico. A seconda dei casi, puo' essere importante lo screening trombofilico, la valutazione dello stato immunitario: (profilo anticorpale, Ab antifosfolipidi, ANA, ANCA; ENA, C3, C4, metabolico (colesterolo totale , trigliceridi, APOA1, APO B, lipoproteina A, omocisteinemia) e lo screening tossicologico su urine .
- Eventuali altri accertamenti sono indicati sulla base della eziologia e della sede dello stroke (EEG e Potenziali evocati visivi) (15)

Accertamenti Neuroradiologici

L'accertamento neuroradiologico di elezione è la RMN. Le problematiche organizzative e la complessità dell'esame spesso, però, ne limitano l'utilizzo in urgenza; nondimeno, essendo necessaria una diagnosi precoce, è opportuno non indugiare e sottoporre il piccolo paziente, con segni e sintomi suggestivi di stroke, ad indagine con TAC senza mdc (**4, 18, 64, 65, 66, 67,70**).

Questo esame, infatti, pur essendo dotato di minore sensibilità e specificità nell'evidenziare focolai ischemici, consente di escludere la presenza di eventuali focolai emorragici (ESA e/o emorragia intraparenchimale) ed eventualmente altre patologie responsabili della

sintomatologia (“stroke mimics”: neoplasie, patologie degenerative, patologie malformative o infettivo- infiammatorie). E’ da tenere comunque presente che la TAC puo’ essere completamente negativa nelle prime ore dall’evento.

Raccomandazione 3

Il gold-standard per lo studio dello stroke è, allo stato attuale, la RMN (68).

RACCOMANDAZIONE GRADO A

LIVELLO DI EVIDENZA V-VI

La RMN è infatti in grado di svelare precocemente la lesione utilizzando, oltre le sequenze routinarie (FLAIR, SE e FFE- T2) (4, 69), sequenze più sensibili (66,69) della durata complessiva di circa un minuto come DWI e ADC.

Escludendo da questa trattazione i dettagli tecnici atti a migliorare l’attendibilità e la sensibilità dell’esame, di cui ogni neuroradiologo deve essere a conoscenza, basti qui ricordare che, ad una generica richiesta specialistica di “RMN encefalo in sospetto ictus” , priva di ulteriori specificazioni, deve corrispondere un protocollo codificato che comprenda sia sequenze pesate in diffusione (DWI e ADC) che sequenze Angio-RM arteriose (della durata di circa 4 minuti) con studio esteso alle diramazioni arteriose distali, per escludere eventuali fistole artero-venose durali (FAVD) (71) e venose (della durata di circa 2 minuti), e una angio-RM venosa, qualora si sospetti una trombosi dei seni venosi (4, 68). Entrambe le sequenze non necessitano obbligatoriamente della

somministrazione di mdc (**4, 68**) che viene effettuata dal neuroradiologo solo in caso di dubbio diagnostico,

Nel sospetto di dissecazione arteriosa molto prossimale (a carico della carotide comune, del tratto extracranico della carotide interna o della arteria vertebrale), è necessario specificare tale possibile causa al neuroradiologo il quale provvederà a studiare opportunamente il circolo extracranico interessato con Angiografia digitale (DSA) o Doppler o Angio-RMN del collo (**4, 66, 67**)

In caso di sospetto persistente di lesione ischemica e discrepanza tra quadro clinico e neuroradiologico, esiste la possibilità di approfondimento dello studio dell'encefalo con software avanzati di risonanza magnetica. Qualora la macchina a disposizione lo consenta, si può studiare la perfusione cerebrale (PWI) con somministrazione di gadolinio (il mezzo di contrasto in risonanza magnetica), a elevata velocità di flusso, per mezzo di un accesso venoso di dimensioni appropriate (generalmente agocannula da 16-18 GA, somministrazione in pompa di doppia dose di mdc a 2 ml/s di flusso).

Tali procedure consentono di escludere con sicurezza la presenza di ICTUS, così come di deficit perfusivi (**69,70**).

Alcune lesioni ischemiche possono essere passibili di terapia endovascolare e quindi necessitano di una confidenza diagnostica maggiore (**67, 72, 73**) che solo la angiografia digitale (DSA) può dare. **(BOX 1)**

Accanto alle possibilità di approfondimento diagnostico, in caso di patologia vascolare complessa, la DSA permette numerose opzioni terapeutiche che devono essere conosciute dal clinico ed eventualmente prese in considerazione: trattamento di una flap dissecante, dilatazione di stenosi critiche intracraniche anche distali o trattamento disostruttivo (per

esempio trapping di embolo o disostruzione meccanica con devices neurointerventistici dedicati); queste manovre devono tuttavia essere eseguite da personale, con esperienza in ambito pediatrico, in grado di mutuare le indicazioni e le tecniche dalla letteratura sullo stroke nell'adulto e di adattarle alle peculiarità del bambino.

L'uso di fibrinolitico intrarterioso in età pediatrica (da eseguirsi previo posizionamento di catetere in prossimità del trombo) attualmente non è codificato in letteratura; i singoli case-report descritti (73, 74, 75) evidenziano esiti discordanti e ne consigliano l'utilizzo in casi superselezionati e in centri dedicati.

Raccomandazione 4

L'utilizzazione dell'angiografia con tecnica convenzionale è riservata a casi selezionati (77)

RACCOMANDAZIONE DI GRADO B

LIVELLO DI EVIDENZA V

Accertamenti cardiologici

In molti pazienti con stroke, una patologia cardiaca può essere misconosciuta **(21,36)**. Il più importante meccanismo di stroke peculiare delle cardiopatie congenite cianogene e delle malformazioni vascolari è l'embolia paradossa.

Essa è definita come un evento embolico sistemico dovuto a passaggio, nella circolazione arteriosa sistemica, attraverso una comunicazione anomala, di materiale embolico (trombotico, aria, grasso ecc.) che ha avuto origine dal compartimento ematico venoso e che abbia saltato il filtro capillare polmonare **(90,91,92,93)**

Possono potenzialmente essere causa di stroke le cardiopatie congenite, in particolare quelle cianogene, **(81,82,83,96)** così come deve essere presa in considerazione, quale altra potenziale concausa di stroke in età pediatrica, anche la pervietà del forame ovale, con o senza aneurisma del setto interatriale, in un cuore peraltro normale. **(84,85, 94,95,96,97,98)**

Nei pazienti affetti da cardiopatia cianogena, il costante passaggio del sangue venoso nella circolazione arteriosa rende questi soggetti particolarmente suscettibili all'embolia paradossa. Nei bambini con cardiopatia congenita, con shunt sinistro-destro o in caso di forame ovale pervio, l'inversione temporanea dello shunt, quale può verificarsi in caso di aumento della pressione intratoracica (esercizio fisico soprattutto di tipo isometrico o durante manovre tipo Valsalva o la tosse), può favorire l'evento embolico paradossale, se tale episodio di inversione del flusso ematico dovesse casualmente coincidere con la presenza di materiale embolico nel cuore destro. **(87, 98)**

Possono infine ancora essere causa di stroke l'endocardite infettiva, la patologia delle valvole cardiache (es. valvole cardiache proteiche ecc.), le

aritmie (es. fibrillazione atriale), la cardiomiopatia dilatativa, le fistole artero-venose polmonari. **(96,97)**

Nei bambini con stroke ischemico, va eseguita una valutazione cardiologica pediatrica comprensiva di ECG ed ecocardiografia transtoracica qualora non vi siano cause non cardiologiche evidenti dell'evento ischemico. **(98,100)**

L'ecocardiografia transesofagea è indicata in tutti i casi in cui informazioni diagnostiche significative non possano essere ottenute con l'ecocardiografia transtoracica. In generale l'ecocardiografia transesofagea è la metodica che fornisce le maggiori informazioni sia riguardo l'identificazione di materiale embolico nelle camere cardiache, sia l'individuazione di potenziali passaggi anatomici. **(88,89,90)**

I maggiori svantaggi dell'ecocardiografia transesofagea sono l'invasività e la necessità di sedazione che riduce la cooperazione del paziente ed impedisce l'effettuazione di una appropriata manovra di Valsalva.

Se una fonte cardiaca emboligena è svelata dall'ecocardiografia transtoracica, non risulta giustificato il disagio, per il paziente, dell'ecocardiografia transesofagea. La possibilità di identificare un forame ovale pervio può essere incrementata dalla tosse o praticando una manovra di Valsalva e dall'iniezione di mezzo di contrasto

La manovra di Valsalva è attualmente considerata la manovra dinamica necessaria al fine di rilevare uno shunt destro-sinistro durante l'esecuzione di un'ecocardiografia transtoracica, transesofagea o transcranica. **(101,102)**

L'iniezione di mezzo di contrasto (in età pediatrica solitamente soluzione fisiologica agitata), durante l'esecuzione di ecocardiografia transtoracica o transesofagea o Doppler transcranico, è una metodica di imaging sicura, semplice e riproducibile con una provata accuratezza per svelare shunts cardiovascolari non rilevabili al color Doppler, poco utile, però,

nell'individuare shunts destro-sinistri a causa della loro bassa velocità e transitorietà. **(101,102,87)**

Anche lo shunt causato da fistole artero-venose polmonari può essere rilevato, mediante metodica eco-contrasto, dalla comparsa di microbolle presenti nell'atrio sinistro dopo che sono già passate nell'atrio destro in seguito ad iniezione endovenosa. **(99)**

Il Doppler transcranico può essere utilizzato per individuare la presenza di shunt destro-sinistro, come la presenza di pervietà della fossa ovale, nei pazienti in cui l'ecocardiografia transesofagea sia negativa, o in soggetti che abbiano una controindicazione ad eseguire l'ecocardiografia transesofagea. **(86, 102,103,104,105)**

Controindicazioni assolute all'ecocardiografia transesofagea sono costituite da stenosi esofagee, sanguinamento gastrico in atto, perforazione viscerale, fistola tracheo-esofagea non corretta, grave insufficienza respiratoria ed inadeguato controllo delle vie aeree. **(106)**

L'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita, entro 48 ore dalla presentazione dell'evento, in tutti i bambini affetti da stroke ischemico arterioso. **(87)**

Il trasferimento presso un centro di 3° livello potrebbe rendersi necessario se non fossero presenti in loco le opportunità per effettuare un adeguato, completo ed esaustivo imaging. In caso di problematiche riguardanti l'acquisizione e/o l'interpretazione dell'ecocardiografia pediatrica, sarebbe opportuno richiedere una consulenza cardiologica-pediatrica presso un centro di III livello.

Raccomandazione 5

Nei bambini con stroke ischemico va eseguita valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiografia transtoracica o transesofagea

RACCOMANDAZIONE GRADO A

LIVELLO DI EVIDENZA V-VI

TERAPIA

La variabilità delle condizioni del paziente con sospetto stroke richiede modalità di intervento diverse

Nel paziente critico, il trattamento delle condizioni generali deve seguire le regole dell' A,B,C, D secondo le linee guida ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) **(52,53,54,55,56)**

Nella stragrande maggioranza dei casi, i pazienti non necessitano di assistenza intensiva , ma debbono essere ricoverati in letti di degenza che assicurino l'attento monitoraggio clinico e parametrico

Qualora però le condizioni lo richiedano, è opportuno l'intervento del rianimatore (TAB 3)

TAB 3 Condizioni che richiedono il ricovero in terapia intensiva

- A (Airway): inadeguato mantenimento della pervietà delle vie aeree con perdita dei riflessi di protezione per depressione dello stato di coscienza o deficit a carico dei nervi cranici, tali da richiedere intubazione tracheale.
 - B (Breathing): inadeguata ventilazione o ossigenazione (ipossia e ipercapnia sono causa di importante vasodilatazione cerebrale e possono aggravare il danno secondario e l'ipertensione endocranica), tali da richiedere il ricorso a ventilazione meccanica.
 - C (Circulation): instabilità emodinamica con inadeguata CPP, necessità di monitoraggio emodinamico avanzato e supporto inotropico. Disturbi aritmici gravi, segni di ischemia miocardica e/o shock cardiogeno, shock ipovolemico.
 - D (Disability): National Institute of health stroke (NIHSS) >17, deficit neurologici progressivi, segni di ipertensione endocranica (deterioramento dello stato di coscienza (Glasgow coma scale GCS < 12), ipertensione, bradicardia, respiro irregolare), segni di erniazione cerebrale (anisocoria, decerebrazione, decorticazione).

L'opportunità di ricoverare in terapia intensiva solo i casi più severi deriva dall'osservazione che, nell'adulto, l'outcome non pare significativamente diverso, a seconda che il paziente venga ricoverato o meno in terapia intensiva, se lo stroke è moderato o lieve (NIHSS < / = 16) **(57,58, 59,60, 61, 62, 63)**

Raccomandazione 6

Il bambino con stroke cerebrale in fase acuta va ricoverato in reparti che assicurino un monitoraggio clinico e parametrico continuo . Il ricovero in terapia intensiva deve essere riservato a casi selezionati

RACCOMANDAZIONE GRADO B

LIVELLO DI EVIDENZA VI

Nel paziente con sospetto stroke i provvedimenti terapeutici sono

- a) Stabilizzazione
- b) Terapia anticoagulante-antiaggregante

STABILIZZAZIONE

- Posizionamento accesso venoso
- Infusione di liquidi sulla base dei risultati degli esami eseguiti (controllo della ipoglicemia)
 - Terapia di supporto, se indicata (controllo della ipertermia, terapia anticonvulsiva, antibatterica etc)

Viene iniziata, quindi , a stroke accertato, terapia mirata

Trattamento anti-trombotico dello stroke arterioso ischemico

I risultati incoraggianti ottenuti negli ultimi anni nel trattamento dello stroke ischemico dell'adulto comportano, per il pediatra, la necessità di confrontarsi con tale esperienza clinica e terapeutica, pur nella consapevolezza delle notevoli differenze etiopatogenetiche esistenti tra la patologia ischemica dell'adulto e quella del bambino **(43,44,45) (TAB 4)**

TAB 4**Trattamento stroke pediatrico secondo le LG UK e ACCP (9,10)**

	UK	ACCP
Ictus ischemico acuto:	ASA 5 mg/kg	ENF o EBPM per 5-7 giorni e finchè siano stati esclusi cardioembolismo e dissezione
Terapia di mantenimento:		
Generale	ASA 1-5 mg/kg/die	ASA 2-5 mg/kg/die dopo il termine della terapia anticoagulante
Dissezione	Considerare terapia anticoagulante fino a ricanalizzazione o per 6 mesi	Dopo 5-7 giorni di ENF o EBPM, terapia con EBPM o anticoagulanti orali per 3-6 mesi
Cardioembolia	Considerare terapia anticoagulante dopo consulenza cardiologica	Dopo 5-7 giorni di ENF o EBPM, terapia con EBPM o anticoagulanti orali per 3-6 mesi
Arteriopatia	ASA 1-3 mg/kg/die	ASA 2-5 mg/kg/die dopo terapia anticoagulante

ASA: Acido acetil salicilico

EBPM: Eparine a basso peso molecolare

ENF: Eparina non frazionata

Come emerge dalla tabella, le differenze sono minime ed essenzialmente ridotte all'impiego di eparina a basso peso molecolare (EPBM) consigliata nei primi giorni di inquadramento dalle linee guida ACCP.

Il parere degli esperti del gruppo propende per i suggerimenti delle LG ACCP, considerato che la diagnosi eziologica di tipo cardioembolico potrebbe non essere immediata.

La letteratura disponibile consente di ritenere le EBPM sicure nei bambini con stroke non emorragico in base all'esperienza riportata in totale su 123 pazienti trattati sia con dosi profilattiche che terapeutiche di Enoxaparina e Dalteparina (115, 129, 130).

Raccomandazione 7

I bambini con stroke ischemico arterioso in assenza di importanti infarcimenti emorragici devono essere trattati con EBPM a dose terapeutica per 7-10 gg. (BOX 2)

**RACCOMANDAZIONE GRADO A
LIVELLO DI EVIDENZA III**

Gli estensori della presente LG concordano con il suggerimento di Monagle, Chan, DeVeber, Massiccotte sull'esecuzione di una TAC in III giornata di terapia con EBPM per escludere complicanze emorragiche (132)

Raccomandazione 8

In III giornata di terapia con EBPM, si raccomanda l'esecuzione di una ulteriore TAC per escludere complicanze emorragiche

**RACCOMANDAZIONE GRADO A
LIVELLO DI EVIDENZA III**

Raccomandazione 9

Dopo i primi 5-7 giorni , o da subito, in caso di esclusione certa di dissecazione arteriosa e/o embolia cardiogena, va somministrata aspirina per 5 aa dall'evento, a 3-5 mg/kg/die.

RACCOMANDAZIONE DI GRADO B

LIVELLO DI EVIDENZA III

Insuccessi della profilassi con aspirina sono stati riportati con una percentuale variabile dal 6,6 al 15% di pazienti trattati (122)

Nei pazienti intolleranti all'ASA , come anti-aggregante, è stato utilizzato con buoni risultati il Clopidogrel al dosaggio di 1 mg/kg per giorno fino a un massimo di 75 mg(122) .

Raccomandazione 10

Il Clopidogrel può essere considerato un farmaco anti-aggregante nei bambini che non tollerano l'aspirina

RACCOMANDAZIONE DI GRADO B

LIVELLO DI EVIDENZA III

Trombolisi:

In letteratura, sono riportate limitate esperienze con agenti trombolitici nei bambini e, al momento, non esistono indicazioni sull'uso di tali farmaci in questa fascia di età.

La rarità dell'ictus pediatrico può dare luogo ad una percentuale di errori diagnostici, in fase acuta, maggiore rispetto all'adulto,essendo necessario

considerare, nella diagnosi differenziale, patologie molto più frequenti in età pediatrica come le epilessie, l'emicrania, le somatizzazioni.

La diagnosi di stroke viene quindi posta ben oltre l'intervallo di tempo in cui la trombolisi intravenosa o intra-arteriosa possano essere effettuate **(14, 109,110,111)**.

Vi sono, comunque, diverse segnalazioni (ma nessuno studio, neppure di coorte) di trombolisi sistemica o intrarteriosa con rt-PA (non registrato per l'uso pediatrico in Italia) condotte con successo nell'ictus pediatrico, ma sono riportati episodi di sanguinamento (**72,73, 74, 111, 112, 113, 114, 115**)

Tale terapia si ritiene eventualmente ipotizzabile solo in soggetti con sottotipo eziopatogenetico noto, nella finestra terapeutica, in assenza di controindicazioni generali ed in centri opportunamente attrezzati.

Pertanto non può essere raccomandata allo stato attuale.

Raccomandazione 11

La terapia trombolitica non è da attuare nel paziente pediatrico

RACCOMANDAZIONE GRADO D

LIVELLO DI EVIDENZA V-VI

Indicazioni terapeutiche per pazienti selezionati

In alcune aree geografiche italiane vi è una prevalenza di pazienti affetti da anemia falciforme, nei quali l'evenienza stroke è particolarmente elevata. (116, 117)

Il trattamento in urgenza dello stroke in questi pazienti non prevede terapia antitrombotica ma:

a) una exanguino trasfusione urgente per ridurre l'HbS a meno del 30% e aumentare l'emoglobina a 10-12 g/dl

b) se il paziente ha presentato uno stroke nel contesto di una severa anemia (esempio sequestro splenico o crisi aplastica), o se la exanguinotrasfusione è ritardata oltre le 4 ore dall'evento, procedere ad una trasfusione di emazie. (116, 117)

Raccomandazione 12

Nei pazienti con HbS si raccomanda, in caso di stroke, una exanguinotrasfusione entro 4 ore dall'evento. Oltre tale periodo, e in caso di severa anemia, si raccomanda una trasfusione di emazie concentrate

RACCOMANDAZIONE GRADO B

LIVELLO DI EVIDENZA III

In questi pazienti, la terapia antitrombotica andrà presa in considerazione solo in presenza di fattori di rischio trombotico aggiuntivi (es trombofilia)

Nei pazienti con meningiti tubercolari, la terapia specifica, in associazione a desametasone, si è vista avere un effetto preventivo sugli infarti cerebrali, con un meccanismo ancora da chiarire **(107)**.

Invece, il trattamento ottimale delle lesioni cerebrovascolari associate a varicella rimane non chiaro, per la variabilità degli approcci terapeutici. Alcuni report sull'associazione di steroidi e di antiplastrinici hanno documentato un miglioramento delle alterazioni vasculitiche **(108)**

Il ruolo di agenti antivirali in questa situazione rimane irrisolto, ma la variabile relazione tra infezione ed esordio dei sintomi neurologici suggerisce che tale trattamento può avere un ruolo limitato **(32)**.

CONCLUSIONI

Purtroppo, la letteratura sullo stroke in ambito pediatrico è gravemente carente.

Non esistono, inoltre, omogenei comportamenti nell' approccio diagnostico-terapeutico allo stroke ischemico in età pediatrica .

Si sente sempre piu' forte, pertanto, la necessità di studi collaborativi multicentrici non solo per valutare con precisione la validità delle terapie piu' adottate , ma anche per tentare, su ampi numeri, nuovi approcci terapeutici .

Certamente, allo stato attuale, questa LG sullo stroke ischemico in età pediatrica, pur non potendo contare su inequivocabili basi di evidenza, sembra rappresentare la posizione piu' condivisa di pediatri e specialisti di settore, riguardo la gestione della fase acuta di tale patologia
(125,126,127,128)

BIBLIOGRAFIA

1. Arias E, Anderson RN, Kung HC, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2003 september 18; 52(3): 1-115.
2. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. J Child Neurol 2000;15(5):316-324.
3. deVeber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. Seminar Pediatr Neurol 2000; 7(4):309-317.
4. Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. Pediatrics 2002;109(1):116-123.
5. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children. Ethnic and gender disparities. Neurology 2003; 61:189-194.
6. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4 (2):129-138.
7. deVeber G. The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Canadian pediatric stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke (abstract). Ann Neurol 2000; 48: 514.
8. Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J, Everts R, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Hanggeli CA, Keller E, Luetsch J, Marcoz J, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt-Mechelke T, Weissert M, The Swiss Societies of Paediatric Neurology and Neonatology. The first three years of the Swiss neuropediatrics stroke registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. Neuropediatrics 2005;36:90-97.
9. The Royal College of Physicians, Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood-Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/> 2004; Available at: URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/>. Accessed June 15, 2006.

10. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 645S-687S.
11. Commissione congiunta Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Agenzia servizi sanitari regionali (ASSR) Programma Bazionale Linee Guida (PNLG). Manuale Metodologico: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002. Aggiornamento Maggio 2004 (www.pnlg.it).
12. World Health Organization (1978). Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. 43. Geneva, WHO.
13. deVeber G. Cerebrovascular disease. 1759-1801. Da Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology. Principle & Practice. Fourth Edition 2006. Editor Mosby Elsevier Philadelphia USA 2006
14. Hunter JV. New radiographic techniques to evaluate cerebrovascular disorders in children. Sem Pediatr Neurol 2000; 7(4):261-277.
15. Hutchinson JS, Ichord R, Guerguerian AM, deVeber G. Cerebrovascular disorders. Semin Pediatr Neurol 2004; 11: 139-146
16. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood strokes: characteristics of prospective cohort. Pediatrics 2006; 118: 704-709.
17. Kirkham FJ. Stroke in childhood. Arch Dis Child 1999; 81: 85-89.
18. deVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. Current Opinion in Neurology. 2002; 15:133-138.
19. Kirton A, deVeber G. Therapeutic approaches and advances in pediatric stroke. NeuroRx 2006; 2: 133-142
20. Kirkham F, Sébire G, Steinlin M, Strater R. Arterial ischaemic stroke in children. Thromb Haemost 2004; 92:697-706.

21. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53:167-173.
22. Lynch JK. The hospitalization of childhood stroke in the United States, 1979-2000 . *Stroke* 2003; 34:287.
23. 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. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1343-1348.
24. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004; 114: 206-212
25. Kuhle S, Mitchell L, Andrew M, Chan AK, Massicotte P, Adams M, deVeber G. Urgent clinical challenges in children with ischemic strokes: Analysis of 1065 patients from the 1-800-NOCLOTS Pediatrics Strokes Telephone Consultation Service. *Stroke* 2006; 37:116-122.
26. Fullerton HJ, Chetkovich MD, Smith WS, Johnston SC. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology* 2002; 59:34-39.
27. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston C. Declining stroke rates in California children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 104:336-339.
28. Chabrier S, Husson B, Lasjunias P, Landrieu P, Tardieu M. Stroke in Childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 15:290-294.
29. Starter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess, Nowak-Gottl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood-a 5 year follow-up study. *Lancet* 2002; 360:1540-1545.
30. Goodwin FC, Beattie RM, Millar J, Kirkham FJ. Celiac disease and childhood stroke. *Ped Neurol* 2004; 31 (2): 139-142.
31. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood. Natural history of vascular stenosis. *Neurology* 2005; 64:660-663.

32. Losurdo G, Giacchino R, Castagnola E, Gattorno M, Costabel S, Rossi A, Amato S, Di Pietro P, Molinari AC. Cerebrovascular disease and varicella in children. *Brain and developmental* 2006; 28; 366-370.
33. Miravet E, Danhaivijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V. Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster infection. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:417-442.
34. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes KM, Ganesan V, Risk factors for arterial Ischemic strokes. *J Child Neurol* 2000; 15:299-307.
35. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94:3678-3682
36. Lanthier S, Carmant L, Larbrisseau A, deVeber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54:371-378.
37. Chan AKC, deVeber G. Prothrombotic disorders and and ischemic stroke in children. *Sem Pediatr Neurol* 2000; 7 (4): 301-308.
38. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Basto J, Sousa A, Sequeiros J, Maciel P, Barbot C, Barbot J. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Stroke* 2003;28: 134-138.
39. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipids antibodies are significant risk factors of spontaneous ischemic stroke in children. *Stroke* 2003; 31:1283-1288.
40. Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 2005;116:447-453.
41. Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thrombosis Research* 2006; 118:67-74.
42. National Pre-hospital Guidelines Group, Royal College of Physicians. The recognition and emergency management of

suspected stroke and TIA guidelines supplement. June 2006
http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu_stroke_home.htm

43. Adams HP, del Zoppo GJ, Alberts MJ, et al. Guidelines for early management of adults with ischemic stroke: Stroke 2007;38 (5):1655-1711. Republished in Circulation 2007;115 (20):e478-e534.
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. 2007
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
45. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Stroke 201-229. BC Decker Inc. Hamilton, Ontario, 2000.
46. Calder K, Kokorowski P, Tran T, Henderson S. Emergency Department presentation of pediatric stroke. Ped Emergency Care 2003; 19 (5): 320-328.
47. Janiua N, Nasar Abu, Lynch JK, Quereshi AI. Thrombolysis for Ischemic Stroke in Children: data from the Nationwide Inpatient Sample. Stroke 2007; 38:1850-1854.
48. Braun KPJ, Rafay MF, Uiterwaal CSPM, Pontigon AM, deVeber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. Stroke 2007; 38:298-302.
49. deVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. Lancet Neurol 2005;4: 432-436.
50. Boardman JP, Ganesan V, Ruthenford MA, Saunders DE, Mercuri E, Cowan F. Magnetic resonance correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. Pediatrics 2005; 115: 321-326.
51. Dale RC, Cross JH. Ictal hemiparesis. Dev Med Child Neurol 1999;41:344-347.
52. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on science treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: Pediatric basic and advanced life support. The

international Committee on Resuscitation. *Pediatrics* 2006; 117: e955-e977.

53. Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, Morgenstern LB, Kimmel SE, Grotta JC, Koennecke HC. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke* 2002; 33: 130-135.
54. deVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003;29 (6):567-573.
55. Arbarbanelle NR. Is prehospital blood glucose measurement necessary in suspected cerebrovascular accident patients *Am J Emerg* 2005; 23 : 823-827
56. Silliman SL, Quinn B., Huggett V. Merino JG., Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents *Stroke* 2003; 34: 729-733
57. Briggs DE et Al: Should mild or moderate stroke patients be admitted to an intensive care unit? *Stroke* 2001;32(4):871-876.
58. Becker K: Intensive care unit management of the stroke patient. *Neurol Clin* 2000 May;18(2):439-454.
59. Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002;24 Suppl 1:S47-S57.
60. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996; 47 (2):393-8.
61. Greer DM. Acute stroke and other emergencies. In: *Textbook of neurointensive care*. Layon AJ, Gabrielli A, Friedman WA-1st ed (2004) Saunders pp. 397-436.
62. Miller C et Al: Intensive care of the acute stroke patient. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2005 Jun;8(2):92-102.
63. Smith ER, Madsen JR. Cerebral pathophysiology and critical care neurology: basic hemodynamic principles, cerebral perfusion, and intracranial pressure. *Sem Pediatr Neurol* 2004;11 (2): 89-104.

64. Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *European Radiol* 2002; 12: 1632-1647.
65. Vo K, Lin W, Lee JM. Evidence-based neuroimaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13(2):167-83.
66. Husson B, Lasjaunias P. Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke – a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 10-15.
67. Atkinson DS. Computed tomography of pediatric stroke. *Semin Ultrasound CT RMN* 2006;27:207-218.
68. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, Bynevelt M, Johnson CL, Porter DA, Chong WK, Prengler M, Connelly A. Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging in childhood stroke. *J Child Neurol* 2000; 15: 279-283.
69. Barber PA, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Bucham AM, ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (11): 1528-1533.
70. Abboud MR, Cure J., Granger S., Gallagher D., Hsu L., Wang W., Woods G., Berman B., Brambilla D., Pegelow C., Lewin J., Zimmerman R.A., Adams R.J. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the Stopo study. *Blood* 2004; 103:2822-2826
71. Husson B. Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Sébire G. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts : a comparative study with contrast angiography. *Stroke* 2002; 33: 1280-1285.
72. Burger IM, Murphy KJ, Jordan LC, Tamargo RJ, Gailloud P. Safety of cerebral digital subtraction angiography in children: complication rate analysis in 241 consecutive diagnostic angiograms. *Stroke* 2006; 37: 2535-2539.

73. Golomb MR, Rafay M, Armstrong D, Massicotte P, Curtis R, Hune S, deVeber G. Intra-arterial tissue plasminogen activator for thrombosis complicating cerebral angiography in a 17-year-old girl. *J Child Neurol* 2003; 18: 420-423.
74. Kirton A, Wong JH, Mah J, Ross C, Kennedy J, Bell K, Hill MD. Successful endovascular therapy for acute basilar thrombosis in an adolescent. *Pediatrics* 2003; 112:e248-e251
75. Benedict SL, Ni OK, Schloesser P, White KS, Bale JF Jr. Intra-arterial thrombolysis in a 2-year-old with cardioembolic stroke. *J Child Neurol* 2007; 22: 225-227.
76. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 38-42.
77. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebravascular imaging. *Pediatrics* 2007; 119: 495-501.
78. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 402-405.
79. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch pathol Lab Med* 2007; 131: 890-901.
80. Simma B, Martin G, Muller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: Consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 121-126
81. Iserin L: Cyanotic heart disease in the adult. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95:1100-1103.
82. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-1179.
83. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, et al: Patent Foramen Ovale in cryptogenic stroke. *Arch Intern Med* 2004; 164:950-956.

84. Kimura K, Koga M, Matsumoto S, et al: Clinical characteristics of paradoxical brain embolism associated with isolated pulmonary arteriovenous fistula. *Shinkeigaku* 2002;42:849-854.
85. Blersch WK, Draganski BM, Holmer SR, et al: Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225: 693-699.
86. Meier B, Lock JE: Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107:5-9.
87. Droste DW, Lakemeier H, Ritter M, et al: The identification of right-to left shunts using contrast transcranial Doppler ultrasound: performance and interpretation modalities, and absence of a significant side difference of cardiac micro-emboli. *Neurol Res* 2004;26:325-330.
88. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al: Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;15;74:381-384.
89. Blum A, Reisner S, Farbstein Y: Transesophageal echocardiography (TEE) vs. transthoracic echocardiography (TTE) in assessing cardiovascular sources of emboli in patients with acute ischemic stroke. *Med Sci Monit* 2004;10:CR521-CR523.
90. Delvigne M, Vermeersch P, van den Heuvel P. Thrombus-in-transit causing paradoxical embolism in cerebral and coronary arterial circulation. *Acta Cardiol* 2004;59:669–72.
91. Kimura K, Hashimoto Y, Ishihara A, Miyayama H, Uchino M, Ando M. A case of paradoxical cerebral embolism through a patent foramen ovale diagnosed by necropsy. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34:56–60.
92. Riding G, Daly K, Hutchinson S, Rao S, Lovell M, McCollum C. Paradoxical cerebral embolisation. An explanation for fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg [Br]* 2004;86:95–8.
93. Pham Dang C, Pereon Y, Champin P, Delecrin J, Passuti N. Paradoxical air embolism from patent foramen ovale in scoliosis surgery. *Spine* 2002;27:E291–5.

94. Pellicer A, Cabanas F, Garcia-Alix A, et al: Stroke in neonates with cardiac right-to-left shunt. *Brain Dev* 14:381-385, 1992
95. Natanzon A, Goldman ME. Patent foramen ovale: anatomy versus pathophysiology—which determines stroke risk? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:71–76.
96. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407e13.
97. Hirsch R. Streifler JY. Congenital heart disease and stroke. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke* 2005;5:13–20.
98. Daniels C. Transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2004;5:449
99. Trevelyan J, Steeds RP
Comparison of transthoracic echocardiography with harmonic imaging with transoesophageal echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale *Postgrad Med J* 2006;82:613–614.
100. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart* 2004;90:1245–1247
101. Osama I.I. Soliman, Marcel L. Geleijnse, Folkert J. Meijboom, Attila Nemes, Otto Kamp, Petros Nihoyannopoulos, Navroz Masani, Steven B. Feinstein, Folkert J. Ten Cate. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiography* (2007) 8, S2-S12
102. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, Gray W, Nakamura M, Mooney M, Poulouse A, Schwartz RS. Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1768 –76
103. Kassab MY, Majid A, Farooq MU, Azhary H, Hershey LA, Bednarczyk EM, Graybeal DF, Johnson MD. Transcranial Doppler: an

introduction for primary care physicians. *J Am Board Fam Med.* 2007 Jan-Feb;20(1):65-71

104. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468–81.

105. Souteyrand G, Motreff P, Lusson JR, Rodriguez R, Geoffroy E, Dauphin C, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Mar;7(2):147-5

106. Review and Update of Pediatric Transesophageal Echocardiography
Timothy M. Cordes ACC CURRENT JOURNAL REVIEW July/August 1999;56-58

107 Thwaites GE, mullen-Price J, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Simmons CP, White NJ, Tran TH, Summers D, Farrar JJ. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2007 March;6(3):230-6.

108 Bodensteiner JB, Hille MR, Riggs JE. Clinical features of vascular thrombosis following varicella. *Am J Dis Child* 1992;146(1):100-102.

109 Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(3):321-332.

110 Gruber A, Nasel C, Lang W, Kitzmuller E, Bavinzski G, Czech T. Intra-arterial thrombolysis for the treatment of perioperative childhood cardioembolic stroke. *Neurology* 2000; 54(8):1684-1686.

111 Thirumalai SS, Shubin RA. Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. *J Child Neurol* 2000;15(8):558.

- 112 Noser EA, Felberg RA, Alexandrov AV. Thrombolytic therapy in an adolescent ischemic stroke. *J Child Neurol* 2001 April;16(4):286-8.
- 113 Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatel R, Gruppo R, Grabowsky EF, Valentino AL, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ for the Pediatric Coagulation Consortium. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis. *J Ped Hematol Oncol* 2003; 25 (5):379-86
- 114 Bourekas EC, Slivka AP, Casavant MJ. Intra-arterial thrombolysis of a distal internal carotid artery occlusion in an adolescent. *Neurocrit Care* 2005;2(2):179-182.
- 115 Strater R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Gottl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. *Stroke* 2001;32(11):2554-2558.
116. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5:501-512.
- 117 Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nat Clin Practice Neurol.*2007;3 (5): 264-278.
118. Ikezaki K. Rational approach to treatment of Moyamoya disease in childhood. *J Child Neurol* 2000; 15:350-356.
- 119 Punt. Surgical management of pediatric stroke. *Pediatr Radiol* 2004; 34:16-23.
120. Fung LWE, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. *Child's Nerv Syst* 2005;21: 358-364.
121. Lanthier S, Kirkham FJ, Mitchell LG, Laxer RM, Atenafu E, Male C, Prengler M, Domi T, Chan AK, Liesner R, deVeber G. Increased anticardiolipin antibody IgG titers do not predict recurrent stroke or TIA in children. *Neurology* 2004;62(2):194-200.
122. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006 April;37(4):1120-2.

123. Manco-Johnson,M.J. How I Treat Venous Thrombosis in Children. *Blood* 2006;107:21-29.
124. Molinari,A.C. Treatment of Venous Thrombosis in Children; First Italian Congress on Thrombosis in Women and Children; Padova, Oct. 8th, 2005.
125. Pavlakis SG, Hirtz DG, deVeber G. Pediatric stroke: opportunities and challenges in planning clinical trial. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 433-435.
126. Sofronas M, Ichord RN, Fullerton HJ, Lynch JK, Massicotte MP, William AR, deVeber G. Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: what is known and what is need? *Pediatr Neurol* 2006;34:439-445
127. Zahuranec DB, Brown DL, Lisebeth LD, Morgenstern. Is it time for a large collaborative study in pediatric stroke. *Stroke* 2005; 36: 1825-1829.
128. Fullerton H, Lynch JK, deVeber G. The call for multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke* 2006; 37: 330-331
129. Burak CR, Bowen MD, Barron TF. The use of enoxaparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2003 October;29(4):295-8.
130. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000 April;136(4):439-45.
131. Nowak-Gottl U, Bidlingmaier C, Krumpel A, Gottl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol* 2008 March;153(6):1120-7.
132. Monagle P, Chan AK, DeVeber G, Massicotte P: Acute Arterial Ischemic Stroke, in *Andrews Pediatric Thromboembolism and Stroke*, BC Decker, Hamilton 2006

ALLEGATO A

SCHEMA DI VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLA BIBLIOGRAFIA

TITOLO:

RIVISTA:

AUTORI:

ANNO:

PAROLE CHIAVE:

RIASSUNTO

Obiettivo del lavoro:

Popolazione/scenario

Tipo di studio epidemiologico

Risultati

Commenti

QUALITA'

Alta* :

Media :**

Bassa* :**

LIVELLO DI EVIDENZA buono

**LEGENDA: *soddisfatti tutti i criteri
** soddisfatta la maggior parte dei criteri
*** fornite informazioni insufficienti**

ALLEGATO B

Livelli di evidenza o di prova

- I. Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo.
- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

ALLEGATO C

Forza delle Raccomandazioni

- A. L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

BOX 1

La DSA è una tecnica che permette di visualizzare endovascolarmente la vascolarizzazione del SNC (cranio-encefalo e rachide-midollo). In età pediatrica viene praticata in anestesia generale e, attraverso un introduttore (generalmente posizionato nei vasi femorali), viene fatto scorrere, lungo i grossi vasi dell'organismo, un sottile catetere di materiale plastico che viene posizionato all'inizio del distretto vascolare da studiare. Dopodiché viene iniettato del mezzo di contrasto iodato (iodio) e durante questa fase acquisite una serie di radiografie che permettono di documentare la vascolarizzazione dell'organo oggetto di studio.

BOX 2

Le eparine a basso peso molecolare

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) possono essere somministrate per via sottocutanea senza effettuare controlli; comportano minor rischio di piastrinopenia e di osteoporosi rispetto all'eparina standard e hanno minori interferenze con farmaci e dieta rispetto agli antagonisti della Vit.K.

I bambini molto piccoli e soprattutto i neonati necessitano di dosi maggiori e potenzialmente di infusioni di plasma per i fisiologici bassi livelli di Antitrombina. **(10)**. Pertanto, in casi selezionati, può essere necessario monitorare gli effetti della terapia. Le EBPM, in generale, a differenza della eparina standard, inibiscono molto di più il Fattore X della trombina (da 3 a 8 volte) e non alterano i comuni test di screening della coagulazione (PT e aPTT); il test da utilizzarsi è il dosaggio della attività anti-FXa; il dosaggio va eseguito almeno 4-6 ore dalla iniezione sottocutanea con metodica tarata sul farmaco in uso; il range terapeutico è 0,5-1,2 U/ml e quello profilattico 0,2-0,4 U/ml.**(10)**. Le EBPM per via della somministrazione sottocutanea comportano qualche problema di compliance; per migliorare l'accettazione della terapia da parte dei bambini e delle famiglie, può essere utilizzato un dispositivo sottocutaneo che può permanere una settimana **(107)**; tale prodotto (Insuflon, Unomedical, Danimarca) è recentemente stato introdotto anche in Italia. In alternativa, può essere utilizzata una crema anestetica da applicarsi sulla sede dell'iniezione circa un'ora prima **(108)**.

Le EBPM che sono state utilizzate in pediatria, e per le quali si possono trovare pubblicate LG o raccomandazioni per i dosaggi, sono l'enoxaparina, la dalteparina, la tinzaparina e la reviparina **(10)**. Tra queste la più utilizzata in pediatria è l'enoxaparina. 1 mg contiene 100-120 UI anti-FXa.

Le successive tab 2a e 2 b schematizzano la gestione della terapia sottocute con EBPM in fase di attacco e l'aggiustamento delle le dosi nei periodi successivi.

BOX 2A: DOSI INIZIALI DI EBPM

FARMACO	PAZIENTE	DOSE TERAPEUTICA	DOSE PROFILATTICA
Enoxaparina	< 2 mesi	150 U/kg/12h	75 U/kg/12h
	> 2 mesi	100 U/kg/12h	50 U/kg/12h
Dalteparina	Dose unica	129 ±43 U/Kg/24h	92±52 U/kg/24h
Reviparina	< 5 kg	150 U/kg/12h	50 U/kg/12h
	> 5 kg	100 U/kg/12h	30 U/kg/12h

TABELLA 2B : modifiche del dosaggio della EBPM sulla base dei dati di laboratorio

anti-FXa U/ml	Attendere per dose successiva	Modifiche della dose	Successiva misurazione anti-FXa
< 0.35	--	+25 %	4 h dopo dose successiva
0.35 – 0.49	--	+ 10 %	4 h dopo dose successiva
0.5 – 1.0	--	--	Dopo 24 h, quindi dopo 7 gg
1.1 – 1.5	--	- 20%	Prima della dose successiva
1.6 – 2.0	3 ore	- 30 %	Prima della dose successiva
> 2.0	Finchè anti-FXa = 0.5 U/ml	- 40 %	Prima della dose Successiva

