

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA SALUS PUERI

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA DELLO SVILUPPO
E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE

INDIRIZZO: GENETICA BIOCHIMICA E MOLECOLARE

XXIII CICLO

TESI DI DOTTORATO

**STUDIO DELLA TROMBOSI INFANTILE
MEDIANTE LA REALIZZAZIONE E L'UTILIZZO DI UN REGISTRO NAZIONALE
PER LA RACCOLTA DEI CASI DI TROMBOSI CEREBRALE E SISTEMICA
IN ETÀ PEDIATRICA E NEONATALE
E VALUTAZIONE DELLA TROMBOFILIA**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. GIUSEPPE BASSO

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. MAURIZIO SCARPA

Supervisor: Ch.ma Prof.ssa ANNA MARIA LAVERDA, Ch.mo Prof. PAOLO SIMIONI

Dottorando: Dott. CHIARA GENTILOMO

I PARTE

REALIZZAZIONE E UTILIZZO DI UN **R**EGISTRO NAZIONALE

PER LA RACCOLTA DEI CASI DI TROMBOSI CEREBRALE E SISTEMICA

IN ETÀ PEDIATRICA E NEONATALE

I PARTE	2
RIASSUNTO	8
ABSTRACT	13
SCOPO DELLA TESI	18
INTRODUZIONE	19
0.1 La trombosi infantile	19
0.2 Arterial Ischemic Stroke	21
0.2.1 Definizione	21
0.2.2 AIS pediatrico	21
0.2.3 Epidemiologia	21
0.2.4 Fattori di rischio	22
0.2.5 IPERCOAGULABILITÀ	25
0.2.6 Presentazione clinica	25
0.2.7 Diagnosi	26
0.2.8 Terapia	28
0.2.9 Outcome	30
0.3 AIS neonatale	32
0.3.1 Epidemiologia	32
0.3.2 Classificazione	33
0.3.3 Fattori di rischio	33
0.3.4 Presentazione clinica	35
0.3.5 Diagnosi	35
0.3.6 Terapia	36
0.3.7 Outcome	37
0.4 Cerebral sinovenous thrombosis	38
0.4.1 Definizione	38
0.4.2 CSVT pediatrico	38
0.4.3 CSVT neonatale	46
0.5 Trombosi sistemica	50
0.6 Tromboembolismo arterioso sistemico	51
0.6.1 Umbelical Arterial Catheters	51
0.6.2 Peripheral Arterial Catheters	52
0.6.3 Cateterismo Cardiaco	52

0.6.4 SATE non catetere correlato.....	53
0.7 Tromboembolismo Venoso Sistemico.....	53
0.7.1 Epidemiologia.....	53
0.7.2 Fattori di rischio.....	54
0.7.3 Presentazione clinica.....	55
0.7.4 Diagnosi.....	56
0.7.5 Terapia.....	57
0.7.6 Outcome.....	58
0.8 Altre Trombosi.....	59
0.9 Trombosi intracardiaca.....	59
0.10 Trombosi coronarica.....	60
1 Importanza dei registri in medicina.....	61
MATERIALI E METODI.....	64
1.1 Il Registro Italiano Trombosi Infantili (R.I.T.I.).....	64
1.2 Il Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantili (G.I.R.T.I.).....	67
1.3 Disegno e Popolazione di studio.....	69
1.4 Struttura del RITI.....	70
1.5 Sito del RITI.....	74
1.6 Estrazione dati e Gestione del database.....	75
1.7 Analisi dei Dati.....	76
RISULTATI.....	81
1 Informazioni generali sul registro.....	81
Caratteristiche epidemiologiche.....	81
Qualità dei dati.....	83
2 Arterial Ischemic Stroke (AIS).....	85
Dati epidemiologici.....	85
Fattori di rischio.....	87
AIS Pediatrico (N=62/64).....	87
Acuti neonatali (43/46).....	88
Presunti perinatali (4/7).....	89
Trombofilia.....	89
Familiarità.....	90
Presentazione clinica.....	90

Pediatrici (53/64).....	90
Acuti neonatali (42/46).....	90
Presunti perinatali (5/7).....	91
<u>2.1 Diagnosi e caratteristiche neuroradiologiche.....</u>	91
Timing Diagnostico.....	91
Indagini strumentali.....	91
Caratteristiche neuroradiologiche	92
Terapia.....	93
Outcome alla dimissione.....	94
Pediatrici (45/64).....	94
Acuti neonatali (38/64).....	94
Presunti perinatali (4/7).....	94
Esiti a breve termine (follow-up a 3 mesi)	94
pediatrici (29/64).....	95
Acuti neonatali (23/46).....	95
Presunti perinatali (3/7).....	95
Esiti a lungo termine (follow-up a 12 mesi).....	95
Pediatrici (17/64).....	95
Acuti perinatali (16/46).....	95
Presunti perinatali (1/7).....	96
<u>2.2 Recidiva.....</u>	96
<u>3 Cerebral sinovenous thrombosis.....</u>	99
Dati epidemiologici.....	99
Fattori di rischio.....	101
Pediatrici (81/82).....	101
Acuti neonatali (35/37).....	102
Trombofilia	103
Familiarità.....	103
Presentazione clinica	104
Pediatrici (64/82).....	104
Acuti neonatali (34/37).....	104
Diagnosi	104
Ritardo diagnostico.....	104
Indagini strumentali.....	105
Caratteristiche neuroradiologiche	105

Terapia.....	106
Outcome alla dimissione.....	107
Pediatrici (62/82).....	107
Acuti neonatali (23/37).....	107
<u>3.1 Esiti a breve termine (follow-up a 3 mesi).....</u>	<u>107</u>
Pediatrici (42/82).....	107
Acuti neonatali (20/37).....	108
<u>3.2 esiti a lungo termine (follow-up a 12 mesi).....</u>	<u>108</u>
Recidiva.....	108
<u>3.3 Presunti Perinatali CSVT (3/122).....</u>	<u>108</u>
<u>4 Tromboembolismo venoso sistemico.....</u>	<u>112</u>
Dati epidemiologici.....	112
Fattori di rischio.....	114
Pediatrico (54/56).....	114
Acuti neonatali (17/18).....	114
Presunti perinatali (6/6).....	114
Trombofilia	115
Presentazione clinica.....	116
Diagnosi.....	117
Terapia.....	118
Outcome alla dimissione.....	119
Esiti a breve termine (follow-up a 3 mesi).....	119
Esiti a lungo termine (follow-up a 12 mesi).....	119
Recidive.....	120
<u>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</u>	<u>124</u>
<u>Bibliografia.....</u>	<u>128</u>
<u>II PARTE</u>	<u>140</u>
<u>5 RIASSUNTO</u>	<u>142</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>145</u>
<u>SCOPO</u>	<u>148</u>
<u>INTRODUZIONE</u>	<u>149</u>
<u>5.1 TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI</u>	<u>150</u>

5.1.1	CENNI SULLA TROMBOSI VENOSA INFANTILE	150
5.1.2	CENNI SULLO STROKE IN ETA' PEDIATRICA	152
5.1.3	TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI	152
5.2	VALUTAZIONE DELLA TROMBINO GENERAZIONE	185
5.2.1	TEST DI TROMBINO GENERAZIONE	185
6	MATERIALI E METODI	199
6.1	INTRODUZIONE	199
6.2	DISEGNO DELLO STUDIO	200
6.3	POPOLAZIONE DI STUDIO	200
6.4	ESTRAZIONE DEI DATI CLINICI PER LO STUDIO DEI FATTORI PROGNOSTICI	201
6.5	ANALISI STATISTICA DEI FATTORI PROGNOSTICI.....	205
6.6	MODALITÀ DI RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI	206
6.7	SCREENING IPERCOAGULATIVO (RICERCA DEI FATTORI TROMBOFILICI)	206
6.8	VALUTAZIONE DELLA TROMBINO GENERAZIONE	208
6.8.1	ETP (Endogenous Thrombin Potential) TEST	208
6.8.2	Metodo CAT (Calibrated Automated Thrombogram).....	210
7	RISULTATI	212
7.1	CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI STUDIATI	212
7.1.1	DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE	212
7.1.2	ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI	236
7.1.3	STATO DI IPERCOAGULABILITA' (TROMBINO GENERAZIONE) ..	237
	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	241
	APPENDICI	250
	BIBLIOGRAFIA	262
	RINGRAZIAMENTI	276

RIASSUNTO

BACKGROUND: La patologia tromboembolica (TE) in età pediatrica rappresenta un problema emergente e più frequente di quanto si ritenesse in passato. Negli ospedali nord americani viene riportato un incremento del 70% (da 34 a 58 casi per 100 ricoveri dal 2001 al 2007). Si ritiene peraltro che molti casi rimangano tuttora misconosciuti o siano diagnosticati in ritardo, peggiorandone la prognosi. La ricerca scientifica in questo campo ha mostrato un notevole sviluppo negli ultimi anni, tuttavia è ancora ad uno stadio iniziale. A tutt'oggi mancano dati epidemiologici certi, non esistono trial clinici randomizzati sul trattamento in età pediatrica e la gestione clinico-terapeutica si basa ancora sull'esperienza e sulle linee guida formulate per l'adulto. Sono necessari studi prospettici dedicati all'età evolutiva, su popolazioni di pazienti omogenee e di dimensioni significative, che utilizzino sistemi di classificazione unici e condivisi, parametri standardizzati di valutazione dei fattori di rischio e degli outcome, al fine di porre le basi per lo sviluppo di strategie terapeutiche e preventive. Gli unici dati italiani riportati in letteratura riguardano piccole serie di casi.

SCOPO: scopo primario del nostro lavoro è stato quello di realizzare un registro on-line (*il Registro Italiano Trombosi infantile – RITI*) in grado di raccogliere consecutivamente i casi italiani neonatali e pediatrici di tromboembolismo (TE) sia arterioso che venoso, cerebrale e sistemico. Sono obiettivi del registro: (1) definire le caratteristiche epidemiologiche del TE infantile nel nostro paese, (2) generare una rete clinico-assistenziale e scientifica che permetta anche in Italia di standardizzare l'approccio diagnostico terapeutico al TE infantile e che favorisca lo sviluppo trial clinici pediatrici multicentrici. Scopo secondario di questo lavoro è stato quello di eseguire l'analisi dei primi dati inseriti nel RITI a quattro anni dalla sua ideazione e a 15 mesi dall'inaugurazione ufficiale.

MATERIALI E METODI: (1) Realizzazione del Registro. Il RITI rappresenta uno studio osservazionale prospettico multicentrico nazionale, che include gli eventi TE strumentalmente accertati di tromboembolismo cerebrale (*trombosi dei*

*seni venosi cerebrali o CSVT e stroke ischemico arterioso o AIS) e sistemico (trombosi venosa sistemica o SVTE, embolia polmonare o PE, trombosi arteriosa sistemica o SATE, trombosi intracardiaca o IcTE, e trombosi coronarica o CoTE) ad esordio neonatale (≥ 40 settimane di gestazione + 28 giorni di vita), pediatrico (≥ 29 giorni e ≤ 18 anni) o presunto perinatale. La realizzazione del RITI ha richiesto (1) la revisione sistematica della letteratura pertinente e definizione dei contenuti della scheda paziente-episodio, (2) la traduzione informatica della scheda, (3) la creazione di un gruppo nazionale multidisciplinare (Gruppo Italiano per il Registro delle Trombosi Infantili - GIRTI), per la condivisione e la validazione del nascente Registro anche mediante l'inserimento di pazienti test da parte di medici esterni al progetto, (4) la successiva realizzazione e validazione dell'apparato di gestione del registro (*sito di backoffice*) e dell'apparato di estrazione e interrogazione del database (*query builder*), (5) la diffusione e la gestione del RITI dopo la sua inaugurazione ufficiale anche mediante il controllo della qualità dei dati inseriti.*

(2) Analisi dei dati del RITI. L'analisi ha riguardato i casi inseriti nel RITI fino al 30 settembre 2011. Grazie all'utilizzo del software di estrazione dati (*query builder*) accessibile al sito di gestione <http://backoffice.evtel.com>, è possibile costruire il database da analizzare impostando, sulla base del quesito scientifico, i criteri di selezione della popolazione da studiare e le variabili che di quella popolazione si vogliono studiare. È stata eseguita un'analisi descrittiva dei dati delle sottopopolazioni di casi inseriti definite sulla base del tipo di TE e dell'età di esordio (neonatale o pediatrica). Mediante test del χ^2 per tabelle di contingenza è stata indagata l'associazione tra le variabili cliniche del TE (età d'esordio, presentazione clinica, sede del TE, fattori di rischio, provenienza, i giorni di ricovero e l'outcome clinico (decesso, sopravvivenza con esiti neurologici o sistemici, sopravvivenza senza esiti; recidiva di TE) nella popolazione con infarto ischemico (AIS), trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) e tromboembolismo venoso sistemico (SVTE) pediatrico e neonatale.

RISULTATI: Il Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI) è stato inaugurato il 1 maggio 2010 ed è accessibile online al sito www.trombosinfantili.it. La scheda

paziente-episodio di compone di 2 *sezioni a compilazione obbligatoria* riassuntive, di 8 *sezioni opzionali* dedicate all'approfondimento dell caratteristiche dell'evento TE e di 6 *sezioni relative al follow up* del paziente ad intervalli definiti da 3 a 48 mesi dall'esordio. Il sito fornisce il modulo di consenso informato da sottoporre al paziente. L'inserimento dei dati garantisce l'anonimato. Attualmente RITI conta 118 medici registrati al sito e 65 medici inseritori e copre 13 su 20 regioni italiane. Sono stati arruolati 352 eventi TE (217 pediatrici e 135 neonatali) relativi a 323 pazienti, provenienti da 33 centri pediatrici italiani.

SU 352 casi inseriti 122 sono rappresentati da CSVT, 117 da AIS, 80 da SVTE, 14 da SATE, 12 da Trombosi intracardiaca, 7 da embolia polmonare. Al momento non è stato inserito alcun caso di trombosi coronarica.

Nell'AIS pediatrico (64 episodi, M=39), l'età media all'esordio è di 4,6aa, mediana 2 anni e range tra 41gg e 15 aa. Il 25% dei casi di AIS pediatrico era idiopatico, il 40% aveva un solo fattore di rischio, il 35% due o più di due. Le vasculopatie (29%), le cardiopatie (27%) e le infezioni (27%) sono stati i più frequenti fattori di rischio. Il 45% è risultato positivo allo screening ipercoagulativo. Il 70% è esordito con segni di deficit motorio focale, il 28% con crisi epilettiche e il 25% con segni neurologici diffusi. Nell'82% dei casi è stata utilizzata la RMN, nel 61% si è ricorsi alla TC e ad entrambe le metodiche nel 45%. L'arteria cerebrale media risulta il vaso più colpito in questa popolazione (78%), e l'area sovratentoriale, in particolare la corteccia, sono le sedi parenchimali maggiormente interessate dal danno ischemico (21/34, 61%). Un trattamento anti trombotico è stato eseguito nell'84% dei casi: il 49% dei casi ha eseguito terapia anticoagulante e il 59% antiaggregante. Il 64% presentava esiti alla dimissione e la stessa percentuale al follow-up a 3 mesi, il 69% a quello a 12 mesi.

Nell'AIS neonatale, 46 erano acuti neonatali (M=33), con età media all'esordio a 3,8 giorni (mediana 2 gg e range 0-28 gg) e 7 presunti perinatali (M=5) (età media all'esordio a 5,6 mesi, mediana= 6 mm, range 4-12 mm). I più frequenti fattori di rischio sono stati quelli materni (39%) e le condizioni legate al periodo pre-

perinatale (23%), mentre il 42% degli acuti neonatali e 1 solo presunto perinatale sono risultati idiopatici. Il 40% degli acuti e uno su tre presunti sono risultati positivi allo screening ipercoagulativo. Le crisi sono le manifestazioni cliniche d'esordio più frequenti in acuto (70%) e nel totale dei presunti perinatali valutati la clinica è stata caratterizzata da emiparesi. Tutti i neonati hanno eseguito un'indagine strumentale: il 92% ha eseguito la RMN, il 26% la TC e l'80% l'ecografia cerebrale. L'arteria cerebrale media è stato il vaso più colpito (85%). Terapia antitrombotica è stata eseguita nel 7% dei casi. Alla dimissione il 52% degli acuti neonatali ha riportato esiti neurologici, al follow-up a 3 mesi il 60%, e in quello a 12 mesi, il 50%.

Nella CSVT pediatrica si sono contati 82 eventi, di cui 59 maschi. L'età media di esordio è stata di 7,7 aa (mediana 6,5 aa, range 81m-18aa). I più frequenti fattori di rischio sono stati: infezioni (40%), neoplasie (40%), e fattori iatrogeni (38%). Il 12% era idiopatico. Il 57% dei casi è risultato positivo allo screening ipercoagulativo. Segni neurologici diffusi (cefalea, letargia, vomito, papilledema), sono stati le manifestazioni di esordio più frequenti (76%). Nell'86% dei casi si è utilizzata la RMN, nel 61% la TC e nel 48% entrambe. La sede vascolare più colpita è stata il sistema venoso superficiale (91%), soprattutto il seno sagittale e quello trasverso. Un infarto venoso si è riscontrato nel 18% dei casi. Il 95% dei casi di questo gruppo è stato sottoposto a terapia antitrombotica. Il 26% dei CSVT pediatrici ha riportato esiti alla dimissione, il 20% al follow-up a 3 mesi e nessun caso dei 16 rivalutati a 12 mesi.

La CSVT neonatale conta 37 eventi, di cui 21 maschi. L'età di esordio è stata di 4,5gg, (mediana 2gg, range 0-23gg). Condizioni di rischio materne (60%), e legate al periodo pre-perinatale (46%), sono risultate i fattori di rischio più comuni in questa categoria. Il 26% non aveva alcun fattore di rischio. La trombofilia è risultata positiva nel 17% dei casi. Il 67% dei casi si è presentato con segni neurologici diffusi, mentre il 59% con crisi convulsive. L'83% è stato sottoposto a RMN, il 77% ad ecografia cerebrale, il 31% a TC, il 29% ha eseguito sia TC che RMN. Il 90% dei casi aveva una trombosi a livello del sistema venoso superficiale (90%), soprattutto il seno retto e trasverso. Infarto venoso è stato

documentato nel 69% dei casi. Il 38% è stato sottoposto a terapia antitrombotica. All'outcome alla dimissione il 48% presentava esiti neurologici, il 35% al follow-up a 3 mesi e un caso su 7 a 12 mesi. Sono stati registrati 3 episodi di CSVT presunto perinatale.

La SVTE pediatrica conta 56 eventi, di cui 28 maschi. L'età di esordio è stata di 7,9 aa (mediana 9 aa, range 1m-18aa). I più frequenti fattori di rischio sono stati quelli iatrogeni, (63%), (soprattutto CVC, farmaci ed interventi chirurgici), infezioni, (35%), neoplasie, (26%). Il 4% era idiopatico. Il 56% è risultato positivo ai test per trombofilia. La SVTE è stato un reperto incidentale nel 10% dei casi. Dolore (53%), cianosi (35%) ed edema (69%) sono state le tre manifestazioni cliniche più frequenti. L'ecocolordoppler è stata la tecnica d'indagine più usata (92%). Il sistema venoso superiore è stato quello più colpito (42%), soprattutto le vene giugulare di destra e sinistra. Il 96% dei pazienti è stato sottoposto a trattamento antitrombotico. Esiti sistemici si sono osservati nel 26% dei casi alla dimissione, in 5 casi su 18 al follow-up a 3 mesi e in 2 su 7 a quello a 12.

La SVTE acuta neonatale conta 18 eventi, di cui 12 maschi. L'età media di esordio è stata 11,1gg, (mediana 7,5gg, range 0-28gg). Condizioni legate al periodo pre-perinatale, (53%), e fattori materni, (47%), sono stati i principali fattori di rischio in questa popolazione. Il 12% è risultato idiopatico. Il 44% dei casi sottoposto allo screening ipercoagulativo è risultato positivo al test. La clinica di esordio è stata caratterizzata da irritabilità nel 18% dei casi, da alterazione del colorito della cute della sede interessata, nel 27%, e sempre nel 27% dalla presenza di massa. Ecografia addominale, (92% dei casi), e l'ecodoppler, (58%), sono risultate le tecniche maggiormente utilizzate. Il sistema venoso splanchnico è risultato quello più colpito, (66% dei casi). L'83% dei casi è stato sottoposto a terapia antitrombotica. Quattro pazienti su 9, alla dimissione, un paziente su 2 al follow-up dei 3 mesi e uno su due a quello ai 12 hanno riportato esiti sistemici.

Sono stati registrati sei casi presunti perinatali.

CONCLUSIONI: sebbene i dati presentati siano preliminari, e risentano delle limitazioni della metodologia di arruolamento dei casi che si basa su un registro online, appaiono già chiare l'utilità e le potenzialità di questo studio, così come il suo potenziale ruolo di perno attorno a cui far crescere la cultura pediatrica in materia di TE.

ABSTRACT

BACKGROUND: Thromboembolism (TE) in children is a growing problem, more frequent than previously thought. A recent survey performed in 40 pediatric tertiary care hospitals of the US shows an increase of 70% (34 to 58 cases per 100 admissions from 2001 to 2007). Many cases still remain unrecognized or lately diagnosed, worsening the prognosis. The prognosis of pediatric TE is severe both for mortality and morbidity rate, especially as for as cerebral stroke is concerned. Epidemiological data as well as pediatric randomized clinical trials are lacking, and treatment recommendations mostly based on adult guidelines.

AIM OF THE STUDY: to realize an online national Registry of neonatal and childhood TE, in order to define its epidemiologic features and to create an Italian network of physicians and researchers devote to pediatric TE, which would lead us to a standardization of treatment and diagnostic protocols by developing multicentric pediatric clinical trials,. We describe RITI realization steps and the features of RITI online forms and database. We report the result of a descriptive analysis of the data enrolled up to September 30th 2011.

MATERIALS AND METHODS: (1) RITI realization. RITI is a national multicenter prospective observational study, which includes instrumentally confirmed TE events both in cerebrale (cerebral venous sinus thrombosis or

CSVT and cerebral arterial ischemic stroke or AIS) and systemic (systemic venous thrombosis or SVTE, pulmonary embolism or PE, systemic arterial thrombosis or SATE, intracardiac thrombosis or IcTE and coronary thrombosis CoTE) circulation, with neonatal onset (≥ 40 weeks of gestation + 28 days of life), pediatric (≥ 29 days and ≤ 18 years) or presumed perinatal. RITI's implementation required the creation of a national multidisciplinary group of researchers (Italian Group for the Registry of Childhood Thrombosis - GIRTI), for sharing and validating the emerging Registry.

(2) Data analysis. By using RITI management software available at <http://backoffice.evtel.com>, we extrapolated our databases by setting the study population selection criteria. On the basis of a quality control of the data entry, we asked participant to complete lacking informations. We performed a descriptive analysis of the data by considering separately different type of TE and age at onset neonatal or pediatric.

RESULTS: RITI has been launched on May 1st 2010 and is available online at www.trombosinfantili.it. The patient-episode form consists of 2 mandatory sections summarizing patient and TE data, 8 optional sections regarding detailed features of TE event, and 6 follow-up sections (3, 6, 12, 36 to 48 months follow-up). The informed consent form can be downloaded by RITI website; data entry ensures anonymity.

RITI currently counts 118 registered physicians and 65 enrolling physician. It included participants from 13 out of 20 Italian regions and 33 pediatric centers. 352 TE events (217 pediatric TE and 135 neonatal TE) referred to 323 patients have been enrolled so far.

Out of 352 cases, 122 were CSVT, 117 AIS, 80 SVTE, 14 SATE, 12 IcTE, 7 PE.

In childhood AIS (64 events, M = 39), the average age at onset was 4.6 yrs, median and range between 2 years and 41gg-15 aa). 25% of pediatric AIS were idiopathic, 40% had only one risk factor, 35% two or more than two. Vascular diseases (29%), heart diseases (27%) and infections (27%) were the most frequent

risk factors. In 45% of cases at least a prothrombotic defect was found. 70% presented focal motor deficit at onset, 28% seizures and 25% unifocal neurological signs. MRI was the main diagnostic tool (82% of cases), but TC had been used in 61% and both methods in 45%. Middle cerebral artery is the most affected vessel in this population (78%), cortex the most frequent location of parenchymal ischemic injury (21/34, 61%). Antithrombotic treatment was performed in 84% of cases: 49% received anticoagulants, 59% antiplatelet. 64% of cases presented neurological deficits at discharge; the same percentage was confirmed at the 3 months follow-up, 69% at 12 months.

As for neonatal AIS, 46 cases (M = 33) presented an acute neonatal stroke (AN, mean age at onset 3.8 d, median 2 days, range 0-28 d) and 7 (M = 5) a presumed perinatal stroke (PP, mean age at onset 5.6 months, median 6 mm, range 4-12 mm). Maternal factors (39%) and conditions related to perinatal period (23%) were the most frequent reported risk factors. 42% acute neonatal AIS and one presumed perinatal were idiopathic. At least a thrombophilic defect was found in 40% of AN-AIS and 1 out of 3 PP-AIS. Seizures were the most frequent acute clinical manifestation (74%), as was hemiparesis in the PP-AIS group. All cases underwent instrumental imaging, 92% MRI, 26% CT and 80% brain ultrasound. The middle cerebral artery, was the most affected vessel (85%). Antithrombotic therapy was performed in 7% of cases. 52% of the acute neonatal cases presented a neurological deficit at discharge, 60% at the 3 months follow-up and 50% at 12 months.

In pediatric CSVT were counted 82 events, 59 males. The average age at onset was 7.7 yrs (median 6.5 yrs, range 81mo-18y). The most frequent risk factors were: infections(40%), cancer (40%), and iatrogenic factors (38%). 12% were idiopathic. 57% of cases were positive for thrombophilia. Signs and symptoms of intracranial hypertension (headache, lethargy, vomiting, papilledema), were the most frequent manifestations at the onset (76%). 86% of cases underwent to MRI, 61% to CT scan and 48% to both. The superficial venous system was the most frequently affected (91%). Venous infarction was seen in 18% of cases. 95% of pediatric CSVT received antithrombotic therapy. 26% presented with neurological

deficit at discharge, 20% at the 3 months follow and zero out of 16 cases after 12 months.

Neonatal CSVT includes 37 events (M=21). The mean age at onset was 4.5 days (median 2 days, range 0-23gg). Maternal factors (60%), and perinatal conditions (46%) were the most frequent risk factors in this group. 26% were idiopathic. Thrombophilia was found in 17% of cases. 67% of cases presented diffuse neurological signs, 59% with seizures. 83% underwent MRI, 77% to ultrasound, 31% to TC, 29% performed both CT and MRI. In 90% of the superficial venous system (90%) was involved, especially the superior sagittal sinus and transverse sinuses. Venous stroke was documented in 69% of cases. 38% received antithrombotic therapy. At discharge 48% had neurologic sequelae, 35% at 3 months follow-up and one case out of 7 cases after 12 months.

Pediatric SVTE included 56 events (M=28). The mean age at onset was 7,9 yrs, (median 9 yrs, range 1 m-18 yrs). SVTE events were mostly associated to iatrogenic factors (63%; especially CVL, drugs and surgery); infections (35%) and malignancies (26%) were the other main risk factors. 4% of cases were idiopathic. 56% of tested patients had one or multiple thrombophilia defects. SVTE was an incidental finding in 10% of cases. Pain (53%), cyanosis (35%) and edema (69%) were the most frequent clinical manifestations. The Doppler US has been the most frequently used technique (92%). The superior venous system has been the most affected (42%), especially the jugular veins. 96% of patients received antithrombotic treatment. Systemic sequelae were observed in 26% of cases at discharge, in 5 cases out of 18 evaluated at 3 m follow-up and in 2 of 7 at 12 months.

Acute neonatal SVTE includes 18 events (M=12 m). The average of age at onset was 11.1 days (median 7.5 d, range 0-28 d). Perinatal conditions (53%), and maternal factors (47%) were the main risk factors in this population. 12% of SVTE were idiopathic. 44% of cases had at least a prothrombotic defect. The clinical picture at onset was characterized pain in 18% of cases, discoloration of the skin in 27% and by the presence of a mass in 27%. Abdominal ultrasound,

(92% of cases), and Doppler US (58%), were the most commonly used techniques.

The splanchnic venous system was the most affected (66% of cases). 83% of the cases were given antithrombotic therapy. 4 out of 9 cases at discharge, as well as 1 out of 2 at 12 months follow-up. At 12 month one out of two reported systemic sequelae recorded six.

CONCLUSIONS: Even though these are preliminary data, which suffer the limitations of the enrollement method (online registry), the usefulness and powerfull of the Italian Registry of Childhood Thrombosis has already been confirmed. It could rapresent a pivot around which make the pediatric culture of pediatric TE growing.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di realizzare uno strumento in grado di raccogliere consecutivamente i casi italiani neonatali e pediatrici di tromboembolismo (TE) cerebrale e sistemico, venoso e arterioso. Questo strumento è stato identificato in un registro on-line che permettesse di raggiungere i seguenti obiettivi:

- valutare l'epidemiologia del TE infantile nel nostro paese, con particolare riguardo all'incidenza, all'eziologia e all'identificazione di gruppi di pazienti a maggior rischio, l'andamento della patologia TE in base alle terapie antitrombotiche attualmente usate.
- Valutare la variabilità dell'approccio terapeutico adottato nei diversi Centri Pediatrici e il grado di aderenza alle linee guida attualmente disponibili.
- Valutare l'impatto clinico e socio-economico del ritardo diagnostico e dei percorsi diagnostico-terapeutici attualmente adottati
- Creare un network di Medici dedicati al TE infantile che collaborino a migliorare l'assistenza ai bambini affetti da trombosi anche promuovendo lo sviluppo di studi multicentrici e di protocolli diagnostici dedicati.
- di eseguire l'analisi dei primi dati inseriti nel Registro Italiano delle Trombosi Infantili (RITI) a quattro anni dalla sua realizzazione e a 18 mesi dall'inaugurazione ufficiale.

Il presente elaborato descrive la realizzazione e le caratteristiche del Registro Italiano Trombosi Infantile (RITI) e i risultati dell'analisi dei primi dati inseriti.

INTRODUZIONE

0.1 LA TROMBOSI INFANTILE

La trombosi in età infantile è una patologia non frequente e presenta un'incidenza annua complessiva di 0.07 per 10000 pazienti [1]. Alcuni dati confermano come la patologia trombo embolica stia assumendo, negli ultimi anni, proporzioni sempre maggiori: il tromboembolismo è aumentato negli ultimi anni del 70%, almeno il 15% dei pazienti ricoverati in un ospedale pediatrico di 3° livello sono in trattamento eparinico, la frequenza dello stroke cerebrale è paragonabile a quella dei tumori cerebrali ed, infine, la patologia cerebrovascolare pediatrica è gravata da importante comorbidità e mortalità, collocandosi tra le prime dieci cause di morte nel bambino [2].

Tra le trombosi si riconoscono alcune sottocategorie simili per patogenesi, ma diverse per presentazione clinica, fattori di rischio e prognosi. La trombosi sistemica e quella cerebrale costituiscono le due forme principali, suddivise a loro volta in arteriose e venose. Nell'ambito delle trombosi cerebrali, si identificano altri due sottogruppi: trombosi perinatale (20sg-28 giorni) e trombosi pediatrica (29 giorni-18 anni).

La ricca letteratura degli ultimi dieci anni, in merito soprattutto all'epidemiologia e all'eziologia, ha determinato un aumento di consapevolezza riguardo all'estensione del problema da parte degli operatori sanitari. Non solo la maggiore attenzione verso questa patologia, ma anche l'affinamento delle tecniche diagnostiche (TC, RMN, angio-RMN e ecocolordoppler), sempre più sensibili e meno invasive, ha portato ad una maggiore e migliore capacità di diagnosi. Inoltre, a giustificare l'incremento di incidenza contribuiscono sia l'aumentato ricorso in età infantile a procedure diagnostiche e terapeutiche sempre più aggressive (come chemioterapia, cateterismi e altri trattamenti invasivi), sia la maggiore sopravvivenza di bambini prematuri, in quanto tali a rischio di trombosi,

o affetti da patologie che si possono complicare con eventi tromboembolici (ad esempio neoplasie ematologiche, anemia falciforme, cardiopatie congenite) (Journeycake, et al., 2004) [1].

Le attuali conoscenze riguardo all'approccio terapeutico sono limitate dalla scarsità di ampi studi randomizzati su popolazioni omogenee, basandosi su pochi studi caso-controllo, su studi non randomizzati e sull'opinione di esperti, oltre che sull'esperienza maturata nell'adulto. Inoltre, trattandosi di una patologia non frequente e che spesso viene diagnosticata in ritardo, è difficile riuscire a mettere a punto studi sull'efficacia dei singoli farmaci.

Sono pertanto necessari degli studi prospettici, su popolazioni pediatriche omogenee, di dimensioni significative, che utilizzino sistemi classificativi unici e condivisi, parametri standardizzati di valutazione dei fattori di rischio e degli outcome [1].

Per far fronte a questo problema e alla necessità di raccogliere dati epidemiologici, nonché ad esigenze di diagnosi precoce e prevenzione primaria, sono stati creati in questi ultimi dieci anni registri nazionali in Canada, USA, Germania, Inghilterra, Svizzera. Tali registri hanno fornito un importante contributo conoscitivo, tuttavia le conoscenze sono ancora allo stato iniziale.

In Italia ancora mancano dati epidemiologici e in letteratura sono stati pubblicati soli case-reports o series-report. Per ottimizzare le conoscenze epidemiologiche e creare una rete clinico-assistenziale e scientifica che permettesse anche in Italia di standardizzare l'approccio diagnostico terapeutico secondo le migliori evidenze disponibili e che consentisse lo sviluppo di trials clinico pediatrici, il gruppo italiano per il Registro Trombosi Infantili (GIRTI) ha realizzato on-line per la raccolta dei casi pediatrici e neonatali di tromboembolismo (Registro Italiano Trombosi Infantili, RITI, www.trombosinfantili.it).

0.2 ARTERIAL ISCHEMIC STROKE

0.2.1 DEFINIZIONE

L'Arterial Ischemic Stroke (AIS) è definito dalla compresenza di un deficit neurologico o, nei neonati, di crisi e/o di altri segni di encefalopatia neonatale, e dal riscontro neuroradiologico (preferibilmente alla RMN o, se non disponibile, alla TC) di una o più aree ischemiche la cui localizzazione corrisponda ad un territorio arterioso definito e giustifica le manifestazioni cliniche. [3]

L'AIS neonatale (20sg-28 giorni) e l'AIS pediatrico (29 giorni-18 anni) costituiscono due entità cliniche distinte, per le differenze riscontrate nella sintomatologia, nei fattori di rischio, nell'approccio terapeutico e nella prognosi.

0.2.2 AIS PEDIATRICO

Lo stroke arterioso ischemico pediatrico è una patologia rara, ma la cui incidenza sta aumentando negli ultimi anni. Molti passi avanti si sono fatti soprattutto nella descrizione dell'epidemiologia e dei fattori di rischio. La multifattorialità nell'eziologia, la presentazione clinica aspecifica e la mancanza di linee guida sul management rendono difficile e ritardano la diagnosi. Circa due terzi dei pazienti sviluppano deficit neurologici permanenti.

0.2.3 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza annuale dell'AIS pediatrico si attesta attorno a 2-8 nuovi casi su 100.000 bambini [4, 5] con un picco verso l'età prescolare (4-5 anni), probabilmente dovuto all'esposizione ad infezioni (tra i principali fattori di rischio), conseguente all'inizio della frequenza di asili nidi. Un secondo picco si descrive durante l'età adolescenziale, verosimilmente per l'inizio dell'uso della pillola anticoncezionale in questa fascia d'età. Da un recente studio dell'International Pediatrics Stroke Study (IPSS) [6] è emerso che il 47% dei pazienti con AIS pediatrico ha un'età inferiore ai 5 anni. La mortalità annua è di circa 0,35 decessi per bambino [7].

La letteratura riporta una predominanza nella popolazione maschile (58%) [8] [9].

Questo aspetto potrebbe in parte essere spiegato dalla maggiore suscettibilità del maschio ad andare incontro alla dissezione arteriosa traumatiche, ma non tutti gli studi avvallano l'ipotesi che il comportamento o lo stile di vita possano essere alla base di questa differenza (Fullerton, [10, 11]. E' stata ipotizzata, inoltre, un'influenza da parte di fattori ormonali (i.e. estrogeni), ma resta da determinare il loro effettivo peso nell'ambito dell'eziologia dello stroke.

L'etnia africana sembra essere più colpita rispetto a quella caucasica e asiatica [10]. L'anemia falciforme, importante fattore di rischio, potrebbe essere alla base di questa differenza, ma le evidenze scientifiche a favore di tale ipotesi non sono conclusive.

0.2.4 *FATTORI DI RISCHIO*

La letteratura più recente suggerisce che l'AIS pediatrico sia l'esito di un processo multifattoriale [6, 12, 13] e che le forme idiopatiche si attestino tra il 10-15% [4, 12]. In uno studio svizzero oltre il 50% dei soggetti in esame avevano più di un fattore di rischio, mentre molto meno frequenti erano i casi idiopatici (circa 10%) [4].

Le arteriopatie sono sicuramente la causa più frequente: ad esempio, in un recente studio dell'IPSS [6], esse rappresentano circa il 50% di tutti fattori di rischio e insistono soprattutto nella fascia d'età compresa tra i 5 e i 9 anni. In ordine decrescente di frequenza sono: focal cerebral arteriopathy, sindrome moyamoya, dissezione arteriosa, vasculiti, anemia falciforme, arteriopatìa post-varicella e altre. I fattori rischio per arteriopatie sono anemia falciforme, prima età scolare e recenti infezione al tratto testa-collo [14].

La focal cerebral arteriopathy è un'entità anatomico-radiologica, definita recentemente [14] per descrivere la presenza di stenosi focali o restringimenti segmentali delle arterie cerebrali, strettamente unilaterali, non a carattere progressivo (dopo 6 mesi l'arteriopatìa appare stabilizzata o, addirittura, migliorata), senza alcuna apparente causa sottostante.

L'IPSS riporta che circa un terzo degli AIS pediatrici è associato ad anomalie cardiache, soprattutto in età prescolare [6], mentre in altri studi tale condizione sembra rivestire un'importanza più marginale, presentandosi in circa 10% dei casi analizzati [15, 16]. Oltre alle malformazioni congenite, soprattutto cianotizzanti, che rappresentano di per se stesse condizioni sufficienti per causare tromboembolismo, interventi chirurgici di correzione (i.e. interventi di Fontan) o altre procedure, come cateterismo o biopsie, sembrano rivestire un ruolo rilevante: essi rendono conto di circa un quarto dei casi associati a cardiopatia, con un rischio di stroke elevato nell'anno dopo l'intervento chirurgico e persistente nei successivi sette [17, 18]. Meritano poi una particolare menzione le cardiopatie acquisite (come endocarditi, cardiomiopatie, aritmie), che, come quelle congenite, possono agire di concerto con alcuni "trigger" (procedure interventistiche cardiologiche, immobilizzazione, altre patologie sottostanti, stato pro-trombotico) nel determinare l'evento cardioembolico [6].

Da segnalare il ruolo delle infezioni, che sono presenti in circa un quarto dei soggetti con AIS pediatrico, soprattutto in età prescolare [6]: meningiti, borreliosi, HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* [19]. Gli agenti infettivi sembrano agire in duplice modo: da una parte favoriscono uno stato protrombotico, dall'altra sono alla base di un danno diretto a livello dei vasi cerebrali e cervicali [14, 20].

Attualmente il virus della varicella zoster è la causa infettiva più comune [7, 15, 20], determinando un rischio tre volte maggiore di stroke arterioso rispetto alla popolazione di controllo; in alcuni studi, il VZV arriva a costituire da solo la causa di circa un terzo degli AIS pediatrici [21]. Da un noto studio caso-controllo francese emerge che tra l'infezione e l'evento cerebrale ischemico esiste una latenza che va da 1 settimana a 9 mesi [22]. Il reperto radiologico più frequente è l'infarto a livello dei gangli della base, conseguente al coinvolgimento dell'arteria cerebrale media, soprattutto del tratto M1 [23], o anteriore.

La malattia moyamoya rappresenta la causa più severa di stroke nel bambino. Essa si caratterizza per la presenza di stenosi bilaterali coinvolgenti la porzione

terminale dell'arterie carotidi interne e/o la porzione prossimale dell'arteria cerebrale media o anteriore. Inoltre è caratteristica una dilatazione compensatoria dei piccoli vasi perforanti della regione lenticolo-striatale, che conferisce l'aspetto a "nuvola di fumo" ("moyamoya" in giapponese) alle immagini radiologiche. Questa alterazione si può anche associare ad altre condizioni (sindrome moyamoya), come anemia falciforme, sindrome di Down, neurofibromatosi di tipo 1, ipertiroidismo, sindrome PHACES e stenosi arteriosa renale. Le sequele cliniche includono cefalea, TIA, AIS recidivanti, emorragie intracerebrali, corea e demenza [24, 25].

La dissezione arteriosa rappresenta la causa di circa il 20% degli stroke pediatrici e del 50% di stroke del circolo posteriore. La patogenesi non è chiara, tuttavia displasia fibromuscolare, sindrome di Marfan e sindrome di Ehlers-Danlos aumentano la probabilità di dissezione spontanea e, inoltre, infezioni o lievi traumi possono fungere da "trigger" in caso di lassità della parete vasale [24].

Anche i disordini ematologici sembrano giocare un ruolo non trascurabile nello stroke, ad esempio, in uno studio di Ganesan et al [15] circa il 40% dei 212 soggetti in esame avevano anemia alla dimissione. L'anemia falciforme rappresenta la malattia ematologica predominante: l'11% dei soggetti con drepanocitosi andranno incontro a stroke entro i 20 anni, con un rischio aumentato dopo i 2 anni per la scomparsa di HbF. Inoltre, si possono annoverare la leucocitosi, la policitemia e la sideropenia.

Si citano inoltre i seguenti fattori di rischio: traumi associati alla dissezione arteriosa, possibile origine di emboli; malattie sistemiche acute (quali febbre, acidosi, disidratazione) o croniche (come connettiviti sistemiche o tumori extracranici); farmaci, come L-asparaginasi o contraccettivi orali. Queste ultime due condizioni probabilmente favoriscono uno stato pro-trombotico o alterano l'assetto dei fattori della coagulazione [6].

Infine va ricordato che i comuni fattori di rischio dello stroke nell'adulto, alla base della patologia aterosclerotica (ipertensione, diabete mellito e dislipidemia),

rappresentano circa il 2% di tutte le cause di AIS pediatrico [6].

0.2.5 *IPERCOAGULABILITÀ*

Ancora controverso rimane il ruolo dei fattori pro-trombotici nella patogenesi dello stroke. Se da alcuni lavori emergono una stretta associazione tra ipercoagulabilità e stroke [26] e una particolare frequenza di fattori pro-trombotici nei soggetti con AIS pediatrico (13% secondo il recente lavoro di Mackay dell'IPSS [6]) e con tromboembolismo cerebrale (38% secondo il precedente lavoro di deVeber [13], molti Autori sostengono che la probabilità che un evento ischemico cerebrale sia determinato esclusivamente da alterazioni dei fattori protrombotici sia bassa (23): infatti questi fattori sembrano acquisire un ruolo significativo nella patogenesi dello stroke solo se in presenza di altre condizioni predisponenti [6, 20]. È opportuno sottolineare la variabilità con cui in letteratura la frequenza delle alterazioni dei singoli fattori è riportata, in conseguenza di differenze etniche nelle popolazioni studiate, ma anche metodologiche (ad esempio timing nella diagnosi, differenti livelli di riferimento) [15, 18].

Tra i difetti genetici si citano: fattore V di Leiden, presente nel 20% dei 148 soggetti con AIS analizzati in uno studio caso-controllo tedesco [27]; polimorfismo II G20210A, presente nel 6% dei casi rispetto all'1% dei controlli nello stesso studio; deficit di proteina C, fattore di rischio sia di un primo evento che di recidiva [27-29]; deficit di proteina S; deficit di ATIII; eccesso di lipoproteina (a); iperomocisteinemia. E' dibattuto invece il significato clinico della mutazione MTHFR C677T [26]; Tra i fattori pro-trombotici acquisiti si riportano l'aumento dell'attività del fattore VIII e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, quest'ultima causa di un rischio di stroke 6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Kenet, et al., 2000).

0.2.6 *PRESENTAZIONE CLINICA*

Nell'80% dei casi, soprattutto in età scolare, l'AIS pediatrico si manifesta all'esordio con deficit focali: il segno più frequente è l'emiparesi (70-79%) [4, 6,

9, 30], seguito da disturbi del linguaggio o della vista. Molto meno frequenti sono, invece, atassia o altri segni cerebellari, alterazioni pupillari, deficit del sensorio o deficit corticali. Circa il 60% dei pazienti si presentano con deficit diffusi, soprattutto alterazione della coscienza o cefalea [6]. L'epilessia, spesso associata a deficit neurologici focali, rappresenta il sintomo d'esordio nel 20-35% dei casi, soprattutto in pazienti con età inferiore ai 3 anni [30-32]: sembra che il numero e la distribuzione dei recettori per i neurotrasmettitori in un cervello più immaturo favorisca uno stato di ipereccitabilità. Molto bassa la frequenza di papilledema, vomito, agitazione, irritabilità, vertigine, sincope, alterazioni del comportamento, ipotonia e apnea [6].

0.2.7 *DIAGNOSI*

Nonostante il miglioramento verificatosi negli ultimi anni nella conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici della malattia e nella qualità delle tecniche di imaging, il ritardo diagnostico rimane ancora sorprendentemente alto: in uno studio di Rafay et al [33] esso è mediamente di 22,7 ore. Le ragioni alla base di questa latenza vanno ricercate nell'aspecificità della presentazione clinica della patologia (e quindi nella difficoltosa diagnosi differenziale con condizioni "stroke-mimics" [34]), nella mancanza di linee-guida diagnostiche e nella carenza di strutture dedicate alla gestione dello stroke pediatrico. La sede destra dell'infarto, caratterizzata da una presentazione clinica meno eclatante perché non accompagnata da disturbi del linguaggio, sembra essere un fattore predittivo di ritardo diagnostico, anche se meno determinante che nell'adulto, in conseguenza dell'incompleta differenziazione emisferica del bambino [33].

Per colmare questa carenza nelle linee-guida, negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi con lo scopo di fornire protocolli diagnostici da applicare alle trombosi infantili [35, 36].

Un'attenta analisi della modalità di esordio dei deficit neurologici aiuta nella scelta delle priorità delle tecniche diagnostiche, abbreviando i tempi di diagnosi: ad esempio, nel 68% dei casi un esordio "non improvviso", cioè progressivo o sub-acuto, sottende uno stroke su base arteriopatica, richiedendo l'esecuzione

immediata di un imaging vascolare. D'altra parte la maggior parte dei bambini (78%), con uno stroke attribuibile ad una causa non arteriopatica, presentano un esordio acuto dei sintomi, indirizzando, di conseguenza, l'iter diagnostico, verso indagini di altro tipo: la ricerca dell'origine, cardiaca o arteriosa, degli emboli infatti sembra avere, in quest'ultimo caso, la priorità [37].

Sul versante dell'imaging, la RMN, associata all'angio-RMN, che appare oggi comparabile all'angiografia in termini di sensibilità e specificità [38], si dimostra la tecnica più versatile: essa permette di individuare eventuali emorragie, di precisare l'estensione della lesione ischemica e di definire l'anatomia del circolo di Willis e dei vasi del collo. Negli ultimi anni si è andata così riducendo la necessità del ricorso all'angiografia, anche nella diagnosi della dissezione arteriosa cervicale, nella quale l'utilizzo di sequenze T1-pesate, con tecnica eco-spin e saturazione del grasso, permette di individuare l'ematoma intramurale, segno radiologico specifico di tale patologia [24, 39].

Se la RMN non fosse disponibile in urgenza, è obbligatorio l'uso della TC per escludere eventuali emorragie. L'angioTC, inoltre, è utile nel caso di anomalie dei grossi vasi non ben visualizzabili alla risonanza magnetica [39].

L'angiografia convenzionale è la tecnica con la più alta sensibilità, ma è invasiva ed associata a stroke nell'1% dei casi [39]. Attualmente l'indicazione all'uso di questa tecnica nello stroke ischemico si pone qualora la RMN sia negativa o non dirimente o di fronte ad un quadro di moyamoya o, ancora, in fase pre-operatoria nell'ambito di un programma chirurgico.

Essendo una tecnica non invasiva e un buon metodo di screening, l'ecodoppler transcranico è utile soprattutto nell'individuare alterazioni della velocità del flusso cerebrale, in pazienti a rischio (ad esempio affetti da drepanocitosi).

Nel caso in cui si sospettino cardiopatie congenite o acquisite, si può ricorrere all'utilizzo di ecocardiografia trans toracico o transesofagea, ECG e, per individuare un'eventuale pervietà del forame ovale (PFO), bubble contrast.

Il territorio dell'arteria cerebrale media è l'area più colpita [4, 9, 39]. Un pattern focale indica uno stroke da arteriopatia non progressiva o da tromboembolismo, mentre un pattern diffuso indica una probabile origine vasculopatica occlusiva e progressiva. Il territorio posteriore è coinvolto soprattutto in caso di dissezione arteriosa, mentre molto raramente è colpita l'area lenticolare [39].

L'iter diagnostico si completa con i seguenti esami di laboratorio: emocromo completo, screening ipercoagulativo (attività e antigene proteina C, attività e antigene proteina S, FVL, livello di omocisteina, Lp(a), LA, AC), HbF. [40]

Infine è utile considerare l'uso di farmaci, patologie reumatologiche, metaboliche o mitocondriali.

0.2.8 *TERAPIA*

Attualmente i principi del trattamento dell'AIS pediatrico sono mutuati dall'esperienza sull'adulto, a causa della carenza di studi riguardanti il bambino. L'American College of Chest Physicians (ACCP) [41] e l'American Heart Association (AHA) [35] hanno prodotto le ultime linee-guida sul trattamento dello stroke pediatrico.

La terapia in fase acuta ha lo scopo di limitare l'estensione della trombosi e la recidiva precoce, mentre quella di mantenimento di prevenire la recidiva a lungo termine. La ACCP [41] raccomanda in fase acuta la somministrazione di eparina non frazionata (UFH) o a basso peso molecolare (LMWH), fino a che non siano escluse cause emboliche o di dissezione, o di ASA (1-5 mg/kg/die). Una volta esclusa la dissezione arteriosa, la terapia di mantenimento è data da ASA (1-5 mg/kg/die) per almeno due anni.

Esistono tuttavia alcune situazioni particolari nelle quali lo schema sopra riportato va modificato.

In caso di dissezione arteriosa si consiglia l'uso di terapia anticoagulante con LMWH o anticoagulanti orali (VKA) per almeno 6 settimane e successivamente si imposta il trattamento in base allo quadro radiologico.

L'idratazione e exanguino-trasfusione per ridurre i livelli di HbS almeno al di sotto 30% dell'Hb totale sono le misure da adottare in fase acuta nell'AIS secondario ad anemia falciforme, seguite dalla pianificazione di un programma a lungo termine di periodiche trasfusioni (generalmente ogni 6 settimane). Una velocità di flusso sanguigno cerebrale maggiore di 200 cm/sec al doppler transcranico, in un paziente con SCD, richiede trasfusioni periodiche da proseguire indefinitamente.

Nei pazienti, già in terapia con ASA, che abbiano una recidiva o un TIA, si consiglia il cambiamento a clopidogrel (Plavix, 1 mg/kg/die, dose massima 75 mg) o a terapia anticoagulante (LMWH o VKA) [41].

Infine, nel caso di sindrome moyamoya è necessario il ricorso alla terapia chirurgica di rivascularizzazione. Terapie mediche, quali vasodilatatori, agenti antiaggreganti o fibrinolitici, sono state proposte, ma ancora non si conosce la loro efficacia [25].

In aggiunta a quanto sopra riportato, in fase acuta sono adottate misure atte a proteggere l'area di penombra (ossigenazione, controllo della glicemia e della pressione arteriosa, induzione dell'ipotermia e riduzione della pressione intracranica). Anche se non ancora rigorosamente studiate nel bambino e mutate soprattutto dall'esperienza maturata sull'adulto, esse sono generalmente accettate e praticate dagli operatori sanitari [42].

Sia l'AHA che l'ACCP non raccomandano l'uso di terapia trombolitica. Tale atteggiamento deriva da una mancanza di dati in merito alla posologia, agli effetti avversi e all'effettiva sicurezza d'uso di questa terapia. Sono stati pubblicati alcuni case report, con risultati contrastanti. In un recente studio dell'IPSS, l'outcome dei 15 soggetti con AIS sottoposti a terapia con alteplase è risultato infausto: 2 sono deceduti, 13 su 14 hanno riportato deficit neurologici alla dimissione e in 4 su 15 si è riscontrata una nuova emorragia cerebrale o l'aumento di quella già esistente [43-45].

Le principali difficoltà nella messa a punto di trial clinici sono la rarità della patologia, che rende difficile lo studio su un'ampia casistica, e il ritardo diagnostico, che preclude il rispetto del cut-off temporale di 3-5 ore per la somministrazione del trombolitico, come raccomandato nell'adulto, nella gran parte dei casi. Nel 2009 il Trombolysis In Pediatrics Stroke (TIPS) ha progettato un trial clinico della durata di 4 anni basato sull'analisi dei pazienti del registro dell'IPSS: l'obiettivo è quello di dimostrare la sicurezza e la praticabilità della terapia trombolitica nello stroke pediatrico [43].

0.2.9 *OUTCOME*

L'AIS è sempre più riconosciuta come causa di disabilità a lungo termine nel bambino. In uno studio dell'IPSS condotto da Goldenberg et al [46], circa il 75% dei soggetti affetti da stroke arterioso hanno riportato sequele neurologiche. Tale dato è stato confermato anche da altri lavori: nel registro svizzero le alterazioni neurologiche sono riscontrate in circa il 68% dei pazienti [4].

Tra i deficit neurologici il più frequente (74% dei casi) è l'alterazione motoria, coinvolgente soprattutto l'area della funzionalità manuale [47]. L'epilessia è presente tra il 20% ed il 30% dei pazienti post-stroke [20]. Essa sembra associata ad un'importante comorbidità di natura psico-comportamentale, come l'ADHD o la depressione. Nello studio di Ganesan et al si mette in luce un'alta percentuale di pazienti con disturbi del comportamento, quali ipercinesia, problemi attentivi e impulsività, mentre in un altro si evidenzia un significativo deficit delle capacità di problem-solving [48]. Questi deficit cognitivo-comportamentali possono essere alla base di difficoltà di apprendimento e di inserimento scolastico, nonché di necessità di maggiore supporto scolastico rispetto ai coetanei.

La PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure) permette di quantificare il grado di severità del deficit neurologico. L'assegnazione di un punteggio che va da 0 (nessun deficit) a 2 (deficit grave) a ciascuna di queste 5 aree funzionali - sensorimotorio destro (che include deficit motori, visivo, uditivi e somatosensoriali), sensorimotorio sinistro, produzione del linguaggio, comprensione del linguaggio e performance cognitivo-comportamentale- permette

di ottenere uno score che definisce il tipo di outcome (normale, deficit lieve, moderato, grave) [49] (Fig 1).

Table 1. Deficit Severity and Primary Outcome Scoring for Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)

<i>Outcome Classification</i>	<i>Definition*</i>
Good	
Normal	Score = 0 in all five spheres†
Mild deficit	Score = 0.5 in one sphere only Score = 0.5 in one sphere only
Poor	
Moderate deficit	Score = 0.5 in two, three, or four spheres Score = 1 in one sphere and 0.5 in one sphere Score = 1 in one sphere only
Severe deficit	Score = 0.5 in all five spheres Score = 1 in one sphere plus 0.5 in two spheres Score = 1 in at least two spheres Score = 2 in at least one sphere

*0 = No impairment, normal function; 0.5 = minimal to mild impairment, normal function; 1 = moderate impairment, decreased function; 2 = severe impairment, loss of function.
†Right sensorimotor, left sensorimotor, language expressive, language comprehensive, and cognitive and behavior.

Figura 0

La mortalità si aggira attorno al 2-10% [4, 16, 46] ed i pazienti con stroke recidivante hanno più probabilità di andare incontro a morte [12]. Alterazioni della coscienza e/o epilessia all'esordio sarebbero correlati al decesso o comunque ad un outcome infausto entro sei mesi dall'evento acuto [30].

La probabilità di recidiva si attesta sul 15-20% [12]. Essa correla positivamente con il numero di fattori di rischio riscontrati (42% per più fattori di rischio vs 8% per uno o nessuno) [12], nonché con alcuni fattori eziologici in particolare: (livelli

di Lp(a) > 300 mg/L, deficit di proteina C, vasculopatie [16], cardiopatie congenite o acquisite [50] e sindrome da moyamoya [51].

Sono stati individuati come fattori predittivi di un outcome infausto, l'infarto localizzato nell'area di distribuzione, corticale e sottocorticale ("completed MCA"), o nelle zone di confine ("cortical completed MCA") dell'arteria cerebrale anteriore, la comparsa di alterazioni dello stato di coscienza, il verificarsi di epilessia post-stroke e l'età di esordio precoce [30]. Anche l'estensione dell'infarto oltre il 10% del volume cerebrale è associata ad una prognosi sfavorevole (Ganesan, et al., 1999).

0.3 AIS NEONATALE

0.3.1 EPIDEMIOLOGIA

A tutt'oggi la reale incidenza dell'AIS neonatale rimane sconosciuta ed è stimata attorno all'1 ogni 1600-5000 nati vivi [52-55]. Le ragioni di questa indeterminata si devono ricercare innanzitutto nella difficile diagnosi: circa il 44% dei soggetti portatori di un danno cerebrovascolare sono completamente asintomatici e quindi non riconoscibili dagli operatori sanitari. Secondariamente le tecniche di imaging di primo livello, usate nel neonato, possono dare risultati falsamente negativi nelle prime fasi dello stroke: esse sono rappresentate soprattutto dagli US, meno sensibili rispetto alla TC e RMN. Infine il breve tempo di ricovero dopo la nascita può impedire un'adeguata diagnosi intraospedaliera dell'AIS neonatale [56, 57].

Non è noto perché si riscontri una prevalenza del sesso maschile (M:F=1,3:1). Forse il rapporto di nascite (M:F=1,04:1) leggermente a favore del sesso maschile e un'influenza ormonale (gli estrogeni sembrano avere effetto neuroprotettivo) potrebbero in parte spiegare tale differenza. Inoltre è stato supposto che un maggiore peso alla nascita favorirebbe la comparsa di stroke: i maschi svilupperebbero pertanto infarti più estesi e quindi più probabilmente sintomatici [58].

Infine l'AIS neonatale è leggermente più frequente nell'etnia nera rispetto a quella

bianca [52].

0.3.2 CLASSIFICAZIONE

Dato il frequente ritardo nella diagnosi e la conseguente difficoltà nello stabilire l'esatto timing dell'evento ischemico, appare più ragionevole una classificazione basata sul momento della diagnosi piuttosto che su quello di esordio. Sono state pertanto proposte 4 sotto classi [52, 59-61]:

- Stroke fetale: lesione individuata mediante US in utero prima della nascita o mediante indagine neuropatologica nei nati morti;
- Stroke neonatale precoce (entro i primi 3 giorni di vita) più probabilmente legato al travaglio o al parto (embolismo placentare, infezioni precoci, trauma da parto, encefalopatia diffusa ipossico-ischemica);
- Stroke neonatale tardivo (4-28 gg di vita) dovuto verosimilmente a condizioni del tardo periodo neonatale (cardiopatìa, ECMO, infezioni post-natale, ecc),
- Stroke presunto perinatale (presumed perinatal ischemic stroke, PPIS): definito in un paziente a termine, con età maggiore di 28gg, con storia neurologica neonatale muta, che si presenta con deficit neurologici o con epilessia riferibili ad un infarto riscontrato al neuroimaging e risalente presumibilmente al periodo che va dalla 20° settimana di gestazione al 28°giorno di vita.

0.3.3 FATTORI DI RISCHIO

Nonostante la lista dei potenziali fattori di rischio continui ad aumentare, circa 25-47% dei casi di AIS neonatali rimangono idiopatici [62].

Alcuni di essi sono in comune con l'AIS pediatrico, come fattori cardiaci, presenti nell'11% dei casi (cardiopatie congenite, procedure diagnostiche e terapeutiche di correzione, aritmie, cardiomiopatie, valvulopatie), infezioni (soprattutto meningiti, ma anche DIC e sepsi), trauma, cateterismo endovascolari e disidratazione. Altri, invece, sono peculiari di questo periodo (fattori materni,

placentari, prenatali, perinatali).

Dato la tendenza ad uno stato protrombotico e l'aumento del volume sanguigno materno, lo stato gravidico rappresenta di per se stesso un fattore di rischio per la trombosi materna [63]. La placenta è un organo altamente vascolarizzato con aree a basso flusso ed è dotato di un proprio sistema di regolazione emostatiche. In alcuni stati patologici, essa potrebbe rappresentare una fonte di emboli.

In alcuni studi autoptici su soggetti nati morti o in altri su bambini con paralisi cerebrale, è stata osservata un'associazione tra patologie placentari e stroke neonatale o fetale [63]. Il verificarsi di eventi cerebrovascolari in quest'epoca è correlato, inoltre, alla presenza di disordini della coagulazione materni [53]. Il possibile trait-d'union, tra questa alterazione materna e l'AIS neonatale, è dato dalla trombosi placentare che, favorita da uno stato trombofilico sia materno che fetale, può essere alla base di alcune complicanze della gravidanza: aborto spontaneo, preeclampsia, IUGR, abruptio placentae [62, 63]. Esse possono correlarsi ad esiti avversi nel feto inclusi eventi trombo embolici.

Altri fattori di rischio materni di AIS neonatale sono rappresentati da primiparità, infertilità, corioamniosite, PROM, oligoidramnios. Più lieve sembra invece l'associazione con l'ipertensione, sanguinamenti, diabete gestazionale [64]. Infine l'uso materno di cocaina può causare vasocostrizione e, quindi, abruptio placentae e stroke neonatale [63].

Il 16-18% dei neonati con AIS presentano asfissia alla nascita [63, 65]. Oltre a questo, altri fattori perinatali sono distress fetale, taglio cesareo, rianimazione neonatale [64].

Infine è necessario puntualizzare che, anche nello stroke neonatale, fattori ematologici, (anemia e policitemia), e protrombotici (presenti tra il 20-68% dei casi) sia ereditari (FVL nel 18,7% , deficienza di proteina C nel 6,6%, aumento della Lp(a) nel 22%, MTHFR 677TT nel 16,5% [66]) che acquisiti (sindrome da anticorpi antifosfolipidi materne e coagulazione intravasale disseminata) possono

contribuire alla patogenesi dello stroke [64].

0.3.4 *PRESENTAZIONE CLINICA*

La presentazione clinica dell'AIS neonatale dipende dall'età della diagnosi.

Nei casi che si presentano acutamente nel periodo neonatale, le manifestazioni più comuni sono rappresentate dalle convulsioni (in 90 neonati a termine su 100 nella coorte di Chabrier S et al [26]). Sono frequentemente focali, cloniche, contro laterali alla lesione vascolari, facilmente controllabili con farmaci e ad esordio precoce (tra le 12-76 ore) [65, 67]. Per di più l'infarto cerebrale rappresenta la seconda causa di epilessia nei neonati a termine (12% dei casi) [68]. L'ipotonìa, l'apnea e la letargia, con o senza segni neurologici focali (raramente è presente emiparesi) completano la clinica, seppure aspecifica, di questa patologia.

I pazienti con PPIS (circa il 40% sul totale degli AIS neonatali) esordiscono intorno ai 4-6 mesi di vita (generalmente quando è avvenuto il completo sviluppo dell'utilizzo volontario delle mani) con dominanza patologica di un emilato, mano affetta a pugno, ipostenica e ipoutilizzata (18/22 con PPIS in uno studio di Golomb M et al) [65, 69]. Altre manifestazioni possono essere una chiara emiparesi o crisi epilettiche. In una coorte di 59 pazienti con PPIS, il 75% presentava alla diagnosi un asimmetrico uso della mano e il 25% epilessia con un ritardo di sviluppo non motorio nell'8% dei casi [59].

La sede e la localizzazione dell'infarto possono influire sulla precocità della diagnosi: sembra per esempio che l'infarto coinvolgente unicamente i gangli della base, che meno probabilmente determina epilessia, risulta più difficilmente diagnosticabile [53].

0.3.5 *DIAGNOSI*

L'ecografia cerebrale è frequentemente la prima tecnica utilizzata e tipicamente mostra l'infarto come un'area triangolare corticalr-basale e individua, qualche volta, anomalie vascolari all'ecocolordoppler. In uno studio di Cowan F, la sensibilità degli US arriva al 68% entro i 3 giorni e all'87% tra i 4-10 giorni [70].

Comunque, anche se ripetuto, agli US qualche piccola lesione periferica può sfuggire. Per di più non sempre sono definite la sede e la localizzazione dell'infarto. Ad eccezione che per l'emorragia cerebrale, CT ha molti limiti.

La risonanza magnetica con sequenze pesate in diffusione è il gold standard della diagnosi: permette di individuare precocemente gli stroke, soprattutto della circolazione posteriore, non dà radiazioni, fornisce informazioni relative al timing dell'evento cerebrovascolare e, grazie alla sua capacità di acquisire diversi contrasti proveniente da tessuti differenti, fornisce un'adeguata diagnosi differenziali [71].

Nel 60%-91% dei casi l'infarto si verifica unicamente o principalmente nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media [72]. Nel 57%-63% dei casi è presente una lateralità sinistra che potrebbe essere dovuta a differenze emodinamiche tra carotidi di destra e di sinistra, come risultato della pervietà del dotto arterioso, oppure alla formazione, nei vasi placentari in degenerazione prima della nascita o nel sistema vascolare polmonare neo formato, di un embolo che, passato attraverso il dotto arterioso, arriva alla circolazione carotidea [72, 73].

0.3.6 *TERAPIA*

Tranne nei casi dovuti ad anemia falciforme, ancora non è presente una terapia evidence-based per l'AIS neonatale. Nonostante ciò, negli ultimi anni sono nate delle linee guida per la valutazione, la gestione e il trattamento di questa patologia e per fornire informazioni alle famiglie,.

Per le forme acute, è necessario supportare il paziente monitorando l'ossigenazione, la glicemia e la temperatura, prevenendo la disidratazione e trattando l'epilessia, l'anemia/policitemia e altre condizioni associate.

Se non in caso di AIS ricorrente o associato a CSVT o di stroke di origine cardioembolica, o da altre cause rare, esiste un accordo generale sull'evitare la somministrazione di agenti antitrombotici nell'età neonatale. Inoltre, poiché le recidive sono rare, non è posta indicazione per la terapia profilattiche. Infine, il

proseguimento della terapia anticonvulsivante non trova riscontro univoco: non ci sono prove che il mantenimento di questa terapia possa prevenire future crisi epilettiche e, inoltre, deleteri sono gli effetti della terapia anticonvulsivante a lungo-termini [35].

È necessario correggere il deficit di piastrine o di fattori della coagulazione, o ancora di vitamina K. Se si sviluppa e persiste un significativo idrocefalo, è indicato un drenaggio ventricolare. Per normalizzare i livelli di omocisteina nei soggetti con mutazione MTHFR si possono somministrare folati o vitamina B12. Infine la riabilitazione e lo stretto follow-up dei pazienti sono importati per ridurre le disfunzioni neurologiche a lungo termine [35].

0.3.7 *OUTCOME*

L'AIS neonatale costituisce un'importante causa di paralisi cerebrale e disabilità neurologiche, compresa epilessia e deficit cognitivi: circa il 60% dei soggetti ha esiti a distanza [65].

Le alterazioni motorie sono quelle meglio documentate e riportate in letteratura perché la funzione motoria è una delle prime ad essere acquisita durante lo sviluppo del bambino ed è, quindi, più facilmente riconoscibile dagli operatori sanitari. Esse si riscontrano tra 24% e il 37% dei casi (con una media del 30%) [65, 72, 74, 75] nelle forme acute, mentre salgono al 100% nei PPIS. Fattori predittivi di un outcome motorio alterato sono la concomitante presenza di danno nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media profondo (gangli della base e capsula interna) e superficiale e di segni di coinvolgimento del tratto corticospinale [72]. La precoce indagine neuroradiologica e la valutazione EEGrafica di fondo può facilitare il riconoscimento dei pazienti con AIS neonatale più suscettibili di sviluppare emiplegia [76].

Mentre molti neonati con AIS si presentano con convulsioni, la maggior parte di essi non sviluppa poi epilessia. L'incidenza di un secondo evento è stata osservata tra lo 0% e il 40% nelle diverse casistiche [65, 68, 73].

Sicuramente più difficile è riuscire a delineare un profilo neuropsicologico a distanza per l'eterogeneità della popolazione e per la variabilità nei metodi di misura. Sono stati descritti disordini cognitivo-comportamentali tra il 40% e il 55% dei casi e un ritardo del linguaggio nel 25% [65, 69].

Le recidive sono documentate molto raramente nella storia naturale di questa patologia. Nel più grande studio prospettico sullo stroke neonatale su 215 bambini seguiti per una media di 3,5 anni solo 1,8% ha sviluppato un secondo evento e solo 3,3% tromboembolismo sintomatico ricorrente [77].

Il decesso rappresenta un outcome molto raro di stroke neonatale ed è spesso associato ad altre comorbidità, quali sepsi, meningiti, disordini pro trombotici gravi, ECMO e importanti cardiopatie congenite. Infine il decesso si può verificare più tardivamente nei bambini con precedente evento cardioembolico neonatale e con conseguente epilessia severa ed esitare dallo stato di male o da incidenti correlati [78].

0.4 CEREBRAL SINOVENOUS THROMBOSIS

0.4.1 DEFINIZIONE

Per definire la trombosi venosa cerebrale (CSVT) è necessaria la presenza di una sintomatologia caratterizzata (cefalea, crisi, letargia, deficit neurologici) e della conferma neuroradiologica di un trombo, mediante RMN, angioRMN, TC e angioTC. Il rilevamento di quest'ultimo o di un'interruzione del flusso a livello delle vene cerebrali o di seni durali, con o senza infarti cerebrali, fornisce la prova radiologica della CSVT [3].

0.4.2 CSVT PEDIATRICO

0.4.2.1 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della CSVT si attesta attorno ai 0,34-0,67 casi ogni 100000 bambini

all'anno [79-83]. Essa è probabilmente sottostimata dato che spesso i pazienti si presentano con segni e sintomi neurologici non focali e quindi possono sfuggire alla diagnosi. L'uso di tecniche di imaging non troppo recenti, le variabili anatomiche dei vasi cerebrali e la rapida ricanalizzazione sono fattori che contribuiscono a questa sottostima.

La CSVT è nettamente più frequente nei neonati ed è maggiore nel primo anno di vita: in un noto studio canadese, circa il 43% dei soggetti affetti da questa patologia ha un'età inferiore all'anno [82]. Da questo come da altri studi emerge che l'età mediana di esordio è compresa tra i 4-7 anni e che esiste una maggiore prevalenza nel sesso maschile (54%-64%) [79, 82-85]: i dati riportano F:M=1,3-2,5:1 [9, 80]. Non sono riportati in letteratura dati su differenze etniche.

0.4.2.2 FATTORI DI RISCHIO

Come l'AIS, anche la CSVT è l'esito di un processo multifattoriale, diversamente dal primo però, la forme idiopatiche sono relativamente più rare aggirandosi attorno al 5% [9, 82, 84, 86]. Tale dato tuttavia non è univocamente confermato in letteratura: infatti in uno studio portoghese i casi di CSVT (pediatrici e neonatali) idiopatici costituiscono il 13,2% del totale [79] e in un altro studio tedesco essi raggiungono il 30% [80].

Tra i fattori eziologici si riconoscono comuni malattie del bambino (febbre, disidratazione, infezioni) come anche patologie acute e croniche più rare. Tra queste ultime includiamo malattie del connettivo, disordini ematologici, sindrome nefrosica, neoplasie maligne, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, diabete mellito, cardiopatie: esse rivestono un ruolo non trascurabile nell'eziologia della trombosi venosa cerebrale essendo presenti tra il 34-60% dei casi (Deveber, et al., 2001) (Grunt, et al., 2010).

In aggiunta a questi fattori di rischio sistemici, la trombosi può svilupparsi e propagarsi a seguito di una stasi venosa locale. Circa il 40% dei soggetti [82] hanno una patologia a carico del distretto testa-collo (trauma cerebrale, tumori del SNC, recenti interventi neurochirurgici). Le infezioni in questa sede (otiti medie,

mastoiditi, meningiti, sinusiti) sono tra i fattori di rischio più rilevanti e rappresentano la condizione più comunemente associate alla CSVT pediatrica: nelle varie casistiche esse sono state individuate tra il 23% e il 57% dei casi (Viera, et al., 2010) (Heller, et al., 2003) (Deveber, et al., 2001) (Grunt, et al., 2010). Questi ultimi, congiuntamente alla disidratazione, o la combinazione dei due costituiscono i fattori di rischio più frequentemente presenti nei soggetti precedentemente sani [84].

L'anemia è stata descritta nei pazienti con CSVT, sebbene il meccanismo che porta alla trombosi non sia del tutto chiaro. In letteratura sono presenti alcuni case-report in cui si evidenzia un'associazione tra questa patologia e l'anemia ferropriva con trombocitosi [87]. In uno studio caso controllo l'anemia sideropenica è circa 10 volte più frequente nei soggetti con stroke, (sia AIS che CSVT) precedentemente sani, rispetto alla popolazione di controllo [88]. Infine anemia falciforme, talassemia major e sindrome di Evans sono stati osservati in pazienti con trombosi venosa cerebrale (Sébire, et al., 2005).

Uno stato trombofilico, acquisito o congenito, è presente tra il 34% e il 62% dei casi [79] (Heller, et al., 2003) (Kenet, et al., 2004) (Deveber, et al., 2001) (Sébire, et al., 2005) (Bonduel, et al., 2006). Da uno studio di Heller C et al (Heller, et al., 2003) emerge che la Lp(a) e, secondariamente, il deficit di tipo I della proteina C costituiscono, in presenza di condizioni predisponenti sottostanti, fattori di rischio indipendenti per questa malattia. I disordini pro trombotici più frequenti sono l'anemia (55%), il deficit del FVIII (54%), l'eterozigosi di MTHFR(29%), in un'analisi condotta su 42 pazienti da Sébire G et, (Sébire, et al., 2005), il deficit di proteina C e di antitrombina III, in uno studio retrospettivo americano, [89] e gli anticorpi anticardiolipina, nel registro canadese [82]. Ancora poco chiaro è il ruolo dello stato trombofilico nella patogenesi della CSVT: quello che appare più evidente è che, in presenza di altre condizioni predisponenti acute o croniche, esso facilita la formazione del trombo

0.4.2.3 PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica, molto aspecifica, tende a variare con l'età e in base ai

fattori eziologici. Mentre le convulsioni sono la manifestazione di esordio nel 71%-80% dei casi neonatali (Deveber, et al., 2001) (Sébire, et al., 2005), al di fuori del periodo neonatale la CSVT si presenta tipicamente (nel 28%- 90% dei casi) con segni dovuti all'aumento della pressione intracranica (cefalea, vomito, alterazione dello stato della coscienza, papilledema, depressione del sensorio) e, nel 33 -53% dei casi, con segni neurologici focali (emiparesi, alterazioni del visus, paralisi dei nervi cranici). Le crisi epilettiche sono osservate anche al di fuori dal periodo neonatale: nello studio di deVeber G et al, circa il 48% dei soggetti con età maggiore di 30 giorni si presenta, all'esordio, con crisi epilettiche (Deveber, et al., 2001). La febbre (45%) e la disidratazione sono altri segni non specifici comunemente presenti all'esordio (Sébire, et al., 2005). Il coma può essere osservato fino al 28% dei casi (Sébire, et al., 2005).

La trombosi nel sistema venoso cerebrale profondo dà segni caratteristici, quali alterazione del livello di coscienza, postura da decerebrazione, alterazioni del tono extrapiramidale e sintomi psichiatrici e la severità del quadro dipende dall'entità di congestione venosa [90].

In uno studio di Viera JP et al (Viera, et al., 2010) è stata notata una correlazione tra fattore eziologico, sede della trombosi e sintomatologia: 15 pazienti con trombosi a livello del seno trasverso associata a mastoidite si sono presentati con cefalea, papilledema, vomito e paralisi del VI n.c; mentre 19, che si sono presentati con depressione dello stato di coscienza, avevano più frequentemente trombosi a livello del seno retto; infine la combinazione di depressione della coscienza, epilessia e segni focali e di trombosi del seno longitudinale è stata osservata nel 68,8% dei casi.

In conclusione è utile sottolineare il fatto che spesso il quadro clinico è subdolo, dato che solo il 50% dei soggetti si presenta con deficit focali od episodio convulsivante, ed aspecifico e questo è alla base della sottodiagnosi e del ritardo diagnostico che si aggira attorno ai 4-5 giorni.

0.4.2.4DIAGNOSI

Per porre diagnosi di CSVT è necessario dimostrare l'assenza di flusso nel sistema venoso cerebrale mediante indagini neuro radiologiche (TC, angioTC, ecografia cerebrale, RMN, angioRMN).

La migliore osservazione del sistema venoso cerebrale si ottiene dalla combinazione di queste ultime due tecniche, la cui sensibilità è aumentata dall'uso del mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio).

Nella fase subacuta la risonanza può visualizzare il trombo grazie al suo alto segnale nelle sequenze pesate in T1: difatti spesso non si ricorre all'uso di angioRMN venosa. Mentre nella fase acuta il trombo diventa isointenso in T1 e ipointenso in T2 e può essere pertanto confuso con il segnale dato dal flusso di sangue venoso. In questo caso quindi si completa l'indagine con angioRMN [91]. Rispetto alla TC, la risonanza presenta una serie di importanti vantaggi: l'assenza dell'esposizione alle radiazioni, la non invasività, la possibilità di visualizzare immagini in 3D e quella di rilevare anche infarti di piccolissima entità [92]. Tuttavia queste due tecniche sono suscettibili ad artefatti di flusso e, in caso di sospetto di infarto cerebrale profondo o di trombosi venosa corticale, è richiesta la conferma diagnostica con tecniche endovascolari come la TC ad alta risoluzione o l'angiografia.

Nell'adulto la sensibilità e specificità della TC sono rispettivamente del 68% e del 52% (Carpenter, et al., 2007). In un noto studio canadese la TC eseguita in pazienti, risultati positivi all'angioRMN per CSVT, non ha rilevato la patologia nel 16% dei casi (Deveber, et al., 2001). In un'altra analisi la TC con mdc non ha individuato circa il 40% dei casi di CSVT (Dlamini, et al., 2010). Data la sua rapida acquisizione delle immagini e la sua facile accessibilità, essa viene usata soprattutto nei pazienti neonatali che spesso si possono presentare clinicamente instabili per un lungo periodo (e quindi non adatti a sottoporsi alla RMN) [93].

Segni diretti della trombosi (densità lineari alla TC senza mezzo di contrasto) sono raramente presenti (1-5% dei casi). Più frequentemente si possono apprezzare segni indiretti di CSVT: infarto emorragico o multiplo, edema

cerebrale diffuso. Un infarto talamico è suggestivo di trombosi nel sistema venoso profondo. La sensibilità è aumentata dall'uso del mezzo di contrasto: il segno del "delta vuoto", ottenuto dalla TC con mdc, presente nel 10-30% dei casi, è fortemente indicativo di trombosi dei seni. L'alto tasso di esposizione a radiazioni e la rapida iniezione del mezzo di contrasto rappresentano importanti limitazioni all'uso di angioTC nel paziente pediatrico [92].

Il sistema venoso superficiale e, in particolar modo il seno sagittale superiore e trasverso, è più frequentemente colpito (76-86%) rispetto a quello profondo, probabilmente perché la diagnosi di trombosi in sede superficiale risulta più agevole (Deveber, et al., 2001) (Teksam, et al., 2008) (Heller, et al., 2003) (Viera, et al., 2010) (Bonduel, et al., 2006) (Sébire, et al., 2005). Infine si conclude sottolineando che circa un terzo-due terzi dei pazienti presentano lesioni parenchimali come infarti e emorragie (Dlamini, et al., 2010). Nello studio di Sébire G et al, dei 42 pazienti con CSVT, 25 avevano anomalie cerebrali, 24 con coinvolgimento cerebrale (4 con infarto emorragico bilaterale, 7 con infarto bianco bilaterale, 13 infarto unilaterale di cui 8 emorragico) (Sébire, et al., 2005); mentre nello studio canadese il 56% dei pazienti avevano infarto (23% emorragico e 32% non) (Deveber, et al., 2001).

0.4.2.5 TERAPIA

L'approccio terapeutico della CSVT si basa sulla terapia sintomatiche e sulla quella anticoagulante.

La correzione dell'ipovolemia, un'adeguata idratazione, il controllo delle convulsioni con antiepilettici, la correzione della pressione intracranica con acetazolamide o steroidi, la somministrazione di antibioticotera, in caso di infezioni del tratto testa-collo, nonché il monitoraggio dell'emocromo, della pressione intracranica e la valutazione dell'acuità e del campo visivo appartengono alla prima classe di raccomandazione dell'AHA in caso di CSVT [35].

Ancora siamo sprovvisti di trial randomizzati sulla terapia anticoagulante, tuttavia

in letteratura sono presenti alcuni case report, series report e studi su piccole casistiche che dimostrano la sicurezza e il beneficio di tale tipo di terapia antitrombotica. In uno studio prospettico di coorte su 30 pazienti con CSVT si è registrato il decesso in 3 tra gli 8 non trattati, mentre nessun decesso si è verificato nei 22 a cui è stata somministrata terapia anticoagulante (Deveber, et al., 1998). Nella coorte analizzata da Sébire G et al (Sébire, et al., 2005) in 6 dei 18 pazienti con CSVT, trattati con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o con eparina non frazionata (UFH), non si è verificata nessuna espansione della preesistente emorragia, né si è constatato alcun decesso (Sébire, et al., 2005). È stato descritto sia un miglioramento sintomatologico, sia una ricanalizzazione (parziale o completa) rispettivamente nel 100% e nel 93% dei pazienti con CSVT sottoposti a terapia anticoagulante (LMWH, UFH, Coumadin) in un studio retrospettivo di Johnson MC et al [94]. Da uno studio di coorte multicentrico europeo si deduce che la mancata somministrazione di terapia anticoagulante, sia in situazione clinica a rischio che in caso di CSVT idiopatico, correla significativamente con la probabilità del 6% di un secondo episodio di trombosi venosa sistemica, e del 3% a livello cerebrale [95]. Infine i risultati ottenuti in una recente analisi condotta da Moharin M et al confermano nuovamente la sicurezza della terapia anticoagulante: in una coorte di 162 pazienti, in circa un quarto dei neonati e in oltre un terzo dei pazienti pediatrici, non trattati, si è riscontrato una propagazione del trombo [96, 97].

L'AHA e l'ACCP concordano nel raccomandare in fase acuta la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) per via sottocutanea o di eparina non frazionata (UFH) per via endovenosa. Il regime terapeutico prevede un proseguimento del trattamento o con anticoagulanti orali (VKA) o con LMWH per almeno 3 mesi. Se al termine di questo periodo la ricanalizzazione è ancora incompleta e persistono i sintomi legati alla CSVT, la terapia deve essere proseguita per altri 3 mesi [35, 41].

L'emorragia intracranica in paziente con trombosi venosa deve essere monitorata alla neuroradiologia entro 5-7 giorni: la terapia anticoagulante dovrebbe essere cominciata se, a seguito di questo latenza, si osserva un'espansione del trombo

(Roach, et al., 2008) (Monagle, et al., 2008).

È consigliata una terapia profilattica antitrombotica ai pazienti con CSVT che si trovino di fronte a particolari condizioni a rischio di recidiva (terapia con L-asparaginasi o sindrome nefrosica) (Roach, et al., 2008) (Monagle, et al., 2008).

Infine le evidenze riguardanti la trombolisi, la dissoluzione meccanica del trombo, trombectomia e decompressione chirurgica sono confinate a pochi case-reports che hanno dimostrato un apparente successo in casi isolati o in piccole casistiche di pazienti seriamente malati, di solito in coma o con trombosi molto estese a livello di strutture sia superficiale che profonde. Tali trattamenti sono raccomandati solo in caso di CSVT severa, per cui la terapia anticoagulante non ha prodotto alcun miglioramento (Roach, et al., 2008) (Monagle, et al., 2008).

0.4.2.6 OUTCOME

La trombosi venosa cerebrale rimane ad oggi una patologia gravata da importanti conseguenze sul piano clinico.

Sequela neurologiche (disfunzioni motorie, disturbi neuropsichiatrici, alterazioni visive, pseudotumor cerebrali, epilessia, cefalea) sono state descritte tra il 32%-71% nelle varie casistiche (Deveber, et al., 2001) (Bonduel, et al., 2006) (Sébire, et al., 2005) (Viera, et al., 2010) [81].

I deficit neurologici più frequenti sono di natura motoria, presenti tra il 40% (Bonduel, et al., 2006) e l'80% dei casi (Deveber, et al., 2001), mentre, in misura minore, si possono riscontrare alterazioni cognitive (10%), ritardo di sviluppo (9%), alterazioni del linguaggio (8%), alterazioni della vista (6%) (Deveber, et al., 2001). Queste ultime sono tra le più subdole e sottorilevate sequela post-CSVT, soprattutto nei pazienti che ancora non hanno acquisito la capacità di parola. Pertanto il follow-up dovrebbe comprendere anche la misura dell'acuità visiva, il fundus oculi e la campimetria.

In letteratura sono riportati i seguenti fattori prognostici positivi: l'età all'esordio più avanzata, l'assenza di lesioni parenchimali, la somministrazione di terapia

anticoagulante e il coinvolgimento del seno sigmoidale e laterale [84]. Mentre tra quelli negativi si annoverano: l'età neonatale (Grunt, et al., 2010), la clinica caratterizzata da segni neurologici focali, da convulsioni, da depressione dello stato di coscienza o da coma (Viera, et al., 2010) (Deveber, et al., 2001) e la presenza di infarti (Deveber, et al., 2001).

La ricanalizzazione, parziale o completa, dei vasi e dei seni venosi colpiti da trombosi è stata registrata rispettivamente tra il 23%-41% e tra il 38%-63% dei casi (Viera, et al., 2010) (Heller, et al., 2003) (Sébire, et al., 2005). Nello studio di Vieira JP et al (Viera, et al., 2010) è descritta una correlazione statisticamente significativa della non ricanalizzazione con la trombosi a livello del seno trasverso da otomastoidite e con l'associazione tra la trombosi a livello giugulare e quella a livello del seno sigmoidale e trasverso. Nonostante la ricanalizzazione non rappresenti un fattore prognostico positivo per l'outcome, essa può dare delle importanti indicazioni su come guidare il management in fase acuta (Viera, et al., 2010).

La probabilità di un secondo evento di trombosi venosa, sia cerebrale che sistemico, si aggira tra 6% e il 17% (Deveber, et al., 2001) (Kenet, et al., 2007). L'età all'esordio maggiore di 2 anni, la mancata somministrazione di terapia anticoagulante, la non ricanalizzazione e la mutazione PT G20210A sono stati descritti come fattori predittivi di recidiva a breve termine (Kenet, et al., 2007), mentre i pazienti con patologie croniche (anemia o sindrome nefritica congenita) sembrano esposti ad un maggior rischio di recidiva a lungo termine (Sébire, et al., 2005).

Si conclude dicendo che la CSVT è gravata da un non trascurabile tasso di mortalità che si aggira tra l'8 e il 12% [82, 84].

0.4.3 *CSVT NEONATALE*

0.4.3.1 *EPIDEMIOLOGIA*

L'incidenza annua della trombosi venosa cerebrale neonatale, che rappresenta circa il 50% del totale delle CSVT, è più alta rispetto a quella pediatrica (1,4-12

casi per 100000 nuovi nati (Grunt, et al., 2010) [98] ed è spesso sottostimata per la difficile diagnosi neuroradiologica, rispetto all'adulto, per la poca consapevolezza dell'esistenza della patologia da parte degli operatori sanitarie e, soprattutto, per l'aspecifica sintomatologia all'esordio [99]. Anche per questa forma di trombosi si registra una prevalenza del sesso maschile, compresa tra 57% e il 78% (Golomb, et al., 2004) (Berfelo, et al., 2010) (Nwosu, et al., 2008) (Grunt, et al., 2010) (Deveber, et al., 2001).

0.4.3.2 FATTORI DI RISCHIO

La trombosi dei seni venosi cerebrali neonatale è l'esito di un processo in cui condizioni perinatali, comorbidità neonatali e fattori di rischio materni agiscono in sinergia con disordini pro trombotici: molto spesso infatti si riconoscono, nel singolo paziente, più fattori di rischio (36% - 48%) [100, 101]

Tra le condizioni perinatali, presenti variabilmente tra 57% e il 73% dei casi, sono compresi complicanze del parto, asfissia, trasfusione feto-materna, uso del forcipe o ventosa, parto cesareo, aspirazione di meconio (Grunt, et al., 2010) (Berfelo, et al., 2010) [102]. Fattori di rischio neonatali quali sepsi, meningiti, disidratazione, cardiopatie congenite o ECMO sono stati descritti tra il 15% e il 60% dei pazienti con CSVT neonatale (Berfelo, et al., 2010), mentre tra quelli materni i più rilevanti sembrano essere: la coriomniosite (20%) (Wu, et al., 2002), la preeclampsia/eclampsia (10% -26%) e il diabete gestazionale (5,6%-26%) (Fitzgerald, et al., 2006) (Berfelo, et al., 2010).

Nonostante in letteratura siano ancora poco consistenti i dati riguardanti l'identificazione delle alterazioni pro trombotiche, acquisite o congenite, e il loro ruolo nella patogenesi della trombosi venosa cerebrale neonatale, in circa il 10-20% dei casi di CSVT neonatale si riscontra uno stato trombofilico (Deveber, et al., 2001) (Jordan, et al., 2010).

0.4.3.3 PRESENTAZIONE CLINICA

Circa il 60% dei neonati colpiti da CSVT si presentano entro la prima settimana di vita. La sintomatologia di solito evolve in rapporto alla propagazione del trombo

ed è spesso subdola e aspecifica. Poichè la maggior parte di questi casi si sviluppa nel contesto di fattori di rischio materni o durante malattie sistemiche acute, quali asfissia o meningite, la diagnosi o la ricerca di segni e/o sintomi della patologia principale possono oscurare la coesistente trombosi.

La manifestazione clinica più frequente sono le convulsioni (56%-71%), seguite da segni neurologici diffusi (58%), quali alterazione del livello di coscienza (36-65%), irritabilità (33%), letargia (42%), cianosi/problemi respiratori/apnea centrale (17,3%-47%, fino a 73% in uno studio di Nwosu et al (Nwosu, et al., 2008)), difficoltà alla suzione (23%-57%), e da segni neurologici focali (29%), come ipotonia (23%-57%), ipertonia (11%), più raramente emiparesi (6%) e paralisi dei nervi cranici (7%) (Berfelo, et al., 2010) (Fitzgerald, et al., 2006) (Grunt, et al., 2010) (Deveber, et al., 2001) [102].

Gli “early presenters”, pazienti con esordio entro le prime 48 ore dalla nascita, sono associati, in maniera statisticamente significativa, con alcune caratteristiche cliniche all’esordio (quali distress respiratorio, ipossia e ipotonia) e con alcuni fattore di rischio materni (preeclampsia) e perinatali (ipossia/asfissia, parto pretermine, Apgar maggiori di 7 al 5° minuto, distress fetale); non è stata osservata, invece, alcuna correlazione tra il timing dell’esordio clinico e la severità dei reperti neuro radiologici (Nwosu, et al., 2008).

0.4.3.4 DIAGNOSI E CARATTERISTICHE NEURORADIOLOGICHE

L’iter diagnostico per la trombosi venosa cerebrale neonatale ricalca quello delle forme pediatriche, pertanto le tecniche di indagine sono le medesime: RMN, TC, angioRMN, angioTC. Rispetto a queste ultime però, in più si può utilizzare l’ecografia trans fontanella, primo test da eseguire in caso di emorragia cerebrale neonatale. In particolare l’ecocolordoppler si rivela utile nell’identificare trombosi nel seno sagittale e nel seno trasverso. Gli US tuttavia hanno una bassa sensibilità nell’individuare gli infarti e non dovrebbero essere utilizzati nella prima fase di diagnosi delle trombosi venosa cerebrale [99].

In linea con le forme pediatriche, anche per la trombosi venosa cerebrale

neonatale le sedi maggiormente colpite sono il seno sagittale (23,1%-80%) e quello trasverso (5,8%-62%) del sistema venoso superficiale e il seno retto (15,4%-62%) di quello profondo e tra il 50-76% dei casi esiste un coinvolgimento multiplo dei seni (Berfelo, et al., 2010) (Deveber, et al., 2001) (Grunt, et al., 2010) (Jordan, et al., 2010) (Fitzgerald, et al., 2006) (Nwosu, et al., 2008).

Accanto alle trombosi venose, frequentemente si osservano lesioni parenchimali, il 65% delle quali hanno dimensioni ridotte rispetto a quelle riscontrabili nelle forme pediatriche (Jordan, et al., 2010) (Teksam, et al., 2008). Tra il 50 e il 60% dei neonati con questa patologia presentano infarti alla prima diagnosi e più di tre quarti di questi sono emorragici (Fitzgerald, et al., 2006) (Wu, et al., 2002). Tali infarti si trovano più comunemente nel lobo frontale e parietale e la sede si associa nel 76% dei casi all'area di drenaggio venoso durale colpita dalla trombosi (Teksam, et al., 2008).

Wu et al hanno descritto che in circa il 31% dei neonati a termine con emorragia intraventricolare ha una CSVT e che questo tipo di trombosi è associata alla presenza di emorragia talamica. Di conseguenza, al fine di escludere la presenza di CSVT, è auspicabile sottoporre ad indagine neuroradiologica con RMN o con angioRMN tutti i neonati a termine con una IVH, senza un'apparente causa sottostante o con emorragia a livello dei nuclei della base (Wu, et al., 2003).

0.4.3.5 TERAPIA

Il primo obiettivo del management della CSVT nel neonato è quello di trattare la patologia di base che potrebbe aver predisposto il paziente alla formazione del trombo, come la sepsi, la meningite, l'encefalopatia ipossico-ischemica, le cardiopatie congenite emodinamicamente significative.

Non sono presenti in letteratura trial randomizzati per stabilire l'efficacia, la sicurezza, la durata, l'outcome a lungo termine della terapia antitrombotica. Le due maggiori linee guida consensus-based danno raccomandazioni discordanti in merito: mentre l'AHA consiglia l'uso di anticoagulanti (LMWH o UFH) solo in caso di propagazione del trombo, di emboli cerebrali o sistemici multipli o di un

grave stato pro trombotico, l'ACCP suggerisce l'uso di LMWH o UFH, in fase acuta, e poi, come proseguimento, di LMWH o VKA per tutti i casi di CSVT neonatale senza emorragia cerebrale per almeno 6 settimane fino ad un massimo di 3 mesi (Roach, et al., 2008) (Monagle, et al., 2008). Se presente un'emorragia intracranica, bisogna monitorare il paziente e somministrare la terapia solo in caso di propagazione del trombo [41].

Questa indeterminatezza si riflette nella pratica clinica come un'importante disparità nell'uso di questi farmaci tra i vari centri: negli Stati Uniti gli anticoagulanti sono somministrati nel 25% dei casi, in Canada nel 68%, in Europa nell'80% (Jordan, et al., 2010). Un recente studio sull'IPSS ha messo in luce il fatto che gli unici due fattori predittivi di uso di terapia anticoagulante sono la regione di residenza, in particolar modo gli USA, e la sede della trombosi nel sistema venoso profondo (Jordan, et al., 2010).

0.4.3.6 OUTCOME

La CSVT neonatale rappresenta un'importante causa di disabilità nei pazienti pediatrici. Il tasso di mortalità si aggira tra il 2% e il 19%, mentre tra il 33% e il 79% dei pazienti riportano sequele a lungo termine (Berfelo, et al., 2010) (Fitzgerald, et al., 2006) (Grunt, et al., 2010) (Deveber, et al., 2001) (Jordan, et al., 2010). Tra queste ultime si descrivono l'epilessia persistente (16%-40%), deficit motori (53%-64%) e alterazioni cognitive (60%). La presenza di infarti venosi, emorragici e non, e la bilateralità delle lesioni sono predittivi rispettivamente di outcome negativo e di ritardo di acquisizione della capacità di deambulare (Yang, et al., 2010). Oltre a questi, altri fattori prognostici negativi sono: anomalie trombofiliche, epilessia all'esordio e trombosi venose multiple [103]. Infine si riporta che le recidive sono state descritte nell'8% dei casi (Deveber, et al., 2001).

0.5 TROMBOSI SISTEMICA

Le trombosi sistemiche possono coinvolgere sia il distretto arterioso (tromboembolismo arterioso sistemico-SATE), sia quello venoso

(tromboembolismo venoso sistemico-SVTE)

0.6 TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO SISTEMICO

Il tromboembolismo arterioso sistemico (SATE), molto meno frequente rispetto a quello del distretto venoso, rappresenta, con qualche piccola eccezione, l'esito di procedure iatrogene, quali quelle secondarie all'uso di cateteri arteriosi utilizzati a scopo diagnostico, terapeutico e di monitoraggio. Si distinguono pertanto il SATE catetere correlato e quello non catetere correlato [104, 105].

La prima forma è principalmente dovuta all'incannulazione dell'arteria ombelicale (UAC), di arterie periferiche e al cateterismo cardiaco (Prince, et al., 2008).

0.6.1 *UMBELICAL ARTERIAL CATHETERS*

L'incidenza della trombosi sintomatica secondaria all'uso dell'UAC è stata calcolata tra l'1 e il 3% (Cohen, et al., 1995), tuttavia questo valore sottostima la reale frequenza dei casi silenti: in studi autoptici o a seguito di indagini radiologiche, quali gli US, essa raggiunge valori più elevati, essendo rilevata rispettivamente tra il 9-28% e il 14-35% dei portatori di cateteri ombelicali (Andrew, et al., 2001).

Come appena accennato, la maggior parte dei neonati è clinicamente asintomatici o presenta sintomi minori, mentre una piccola percentuale manifesta ischemia agli arti, per un evento embolico, o disfunzioni d'organo, quale NEC, secondaria all'occlusione dell'arteria mesenchimale, o ipertensione, con o senza insufficienza renale, secondaria all'occlusione dell'arteria renale [104].

Il "gold standard" per la diagnosi di SATE correlato a UAC è rappresentato dall'angiografia, tuttavia tale metodica è difficilmente praticabile in neonati critici. Non sono ancora state individuate delle tecniche non invasive da utilizzare al letto del paziente (Andrew, et al., 2001).

Nei neonati con SATE da UAC è raccomandato la somministrazione di UFH e di

LMWH per almeno dieci giorni e la rimozione del catetere. Nei pazienti critici con importante compressione degli arti o degli organi, la scelta terapeutica dovrebbe ricadere sulla trombolisi e, se questa fosse controindicata, sulla trombectomia chirurgica (Monagle, et al., 2008).

Per quanto concerne le misure profilattiche per evitare la formazione del trombo, utile è il posizionamento “alto”, tra T6 e T10, del catetere (Barrington, 2000), l’uso di UAC in silicone (Barrington) e l’infusione continua di eparina (Monagle, et al., 2008). Mentre i cateteri eparinati non sembrano sortire alcun vantaggio (KJ, 2000).

0.6.2 *PERIPHERAL ARTERIAL CATHETERS*

Il cateterismo delle arterie periferiche è una procedura frequente nelle terapie intensive pediatriche e permette il monitoraggio dei parametri vitali e prelievi ematici. L’incidenza della SATE catetere correlata, in assenza di terapia con UFH, è influenzata dal materiale, dal diametro e dalla lunghezza del catetere, dalla durata della procedura e dalla sede dell’arteria (Andrew, et al., 2001).

Comunemente si manifesta con assenza del polso, pallore, scarso refill capillare, riduzione della sensibilità e del calore nell’arto affetto (Andrew, et al., 2001).

Le misure terapeutiche consigliate dall’ACCP sono la rimozione immediata del catetere e la somministrazione di UFH, con o senza trombolisi, o trombectomia chirurgica. Le misure profilattiche in pazienti con catetere in situ, invece, consistono nell’infusione continua di UFH di 5 U/ml ad 1 mL/h (Monagle, et al., 2008).

0.6.3 *CATERISMO CARDIACO*

Il cateterismo cardiaco (CC) può esitare nella formazione del trombo nella sede di ingresso e nel sistema ileo femorale. L’incidenza della trombosi femorale post-CC, stimata intorno al 40%, è aumentata negli ultimi anni data l’introduzione di procedura emodinamiche più complesse, rispetto al passato, e il diametro sempre maggiore dei cateteri (Monagle, et al., 2008).

I segni di trombosi femorale possono andare da una piccola riduzione del polso, come risultato di una parziale ostruzione del flusso, ad una severa ischemia, fino alla potenziale perdita dell'arto, nei casi di interruzione significativa del flusso arterioso.

L'ACCP suggerisce la profilassi con UFH in bolo di 100-150 U/Kg nei neonati o bambini che sono sottoposti a CC, mentre è sconsigliato l'uso di aspirina [41].

0.6.4 *SATE NON CATETERE CORRELATO*

Tale forma di tromboembolismo arterioso può essere secondaria a patologie congenite, quali cardiopatie, che si possono complicare con fenomeni trombotici anche al di fuori di procedure emodinamiche, la trombofilia che sembra avere un ruolo anche nel SATE, i disordini lipidici e l'iperomocisteneimia, oppure conseguire a patologia acquisite come le vasculiti (arterite di Takayasu, malattia di Kawasaki), il trapianto d'organo, traumi e trombocitopenia indotta da eparina (Prince, et al., 2008).

0.7 TROMBOEMBOLISMO VENOSO SISTEMICO

0.7.1 *EPIDEMIOLOGIA*

Nonostante il suo rapido incremento nell'ultima decade, il tromboembolismo venoso sistemico (SVTE) rimane ancora una patologia rara se rapportata a quella dell'adulto (incidenza di 2,5-5/100 adulti/anno). La sua incidenza annua si attesta tra lo 0,07 e lo 0,14 per 10000 bambini, con un primo picco nel periodo neonatale e un secondo nella pubertà adolescenza (van Ommen, et al., 2001) (Andrew, et al., 1994).

I registri tedesco (Norwak-Gottl, et al., 1997) e canadese (Schmidt, et al., 1995), le cui coorti sono unicamente neonatali, riportano rispettivamente un'incidenza di 5,1 ogni 100000 nuovi nati e di 2,4 ogni 1000 accessi alle unità di terapia intensiva neonatali. Probabilmente la spiegazione di questa distribuzione per età è fornita dall'imaturità del sistema della coagulazione: un deficit dei fattori

fibrinolitici, descritto pure nel periodo puberale nei soggetti di sesso femminile, e una riduzione del 50% dei fattori vitamina K-dipendenti, dei fattori di contatto (FXI, FXII, precallieina, chininogeno ad alto peso molecolare) e degli anticoagulanti naturali (antitrombina, cofattore 2 eparinico e proteina C) sono le principali differenze riscontrate in questa fascia d'età rispetto all'adulto (U, et al., 2001).

In letteratura non sono riportati dati né su differenze etniche né di genere.

0.7.2 *FATTORI DI RISCHIO*

Più precoce è la comparsa della trombosi, maggiore è il numero di fattori di rischio identificati nel singolo paziente: nel registro canadese circa il 96% dei pazienti avevano condizioni associate e il 90% due o più di due (Andrew, et al., 1994), mentre in quello olandese le forme spontanee costituivano il 2% del totale (van Ommen, et al., 2001).

Il catetere venoso centrale, rappresenta il fattore di rischio acquisito più comune (33%- 89%) (Norwak-Gottl, et al., 1997) (Schmidt, et al., 1995) (Massicotte, et al., 1998) e il suo posizionamento soprattutto nelle vene del collo e del tronco spiegherebbe la più frequente localizzazione della SVTE nel distretto superiore (Norwak-Gottl, et al., 1997) (Massicotte, et al., 1998). Nella popolazione neonatale tale fattore di rischio assume un'importanza ancora maggiore, arrivando a costituire fino al 94% delle condizioni associate a trombosi sistemica (van Ommen, et al., 2001).

Il tromboembolismo venoso sistemico è spesso riconosciuto come complicanza di sottostanti patologie, quali le infezioni e il cancro, le più frequenti, ma anche nefropatie, malattie infiammatorie croniche (LES), diabete mellito e cardiopatie congenite.

Nella tabella I sono riportati alcuni fattori di rischio acquisiti associati a tromboembolismo pediatrico (Nowak-Gottl, et al., 2008).

Condizioni perinatali	Asfissia,
-----------------------	-----------

	Sindrome da distress respiratorio Diabete gestazionale Infezioni neonatali Enterocolite necrotizzante Disidratazione Sindrome nefrosica congenita Policitemia
Manovre iatrogene	Cateteri centrali Interventi chirurgici Trapianto di rene Immobilizzazione ECMO
Malattie acute	Trauma Sepsi Disidratazione Malattie reumatologiche acute Sindrome nefrosica LLA
Malattie croniche	Neoplasie maligne Nefropatie Malformazioni cardiache Malattie reumatologiche croniche
Farmaci	Asparaginasi Prednisone Concentrato di fattori della coagulazione Eparina Agenti antifibrinolitici Contraccettivi ormonali

Il rischio di trombosi nei soggetti portatori di trombofilia è 4 volte maggiore rispetto alla popolazione di controllo (Mathew, et al., 2003). In una recente metanalisi la più stretta associazione con la SVTE si è osservata con il deficit di antitrombina III, proteina C e proteina S (Young, et al., 2008). Tuttavia pazienti asintomatici portatori di un'alterazione trombofilica raramente sviluppano una trombosi (Tormene, et al., 2002). Più frequentemente la probabilità aumenta in caso di difetti multipli del sistema della coagulazione o quando più condizioni di rischio aggiuntivi coesistono nello stesso paziente.

0.7.3 PRESENTAZIONE CLINICA

La manifestazione clinica acuta di trombosi venosa degli arti, a parte la perdita della pervietà del catetere, è caratterizzata, similmente a quanto si osserva nell'adulto, da tumefazione, da dolore e da alterata cromia dell'arto interessato

(Schneppenheim, et al., 2006).

La trombosi della vena cava superiore si presenta con cianosi e gonfiore del capo e della parte superiore della torace e può esitare in insufficienza cardiaca, mentre quella a livello della VCI si manifesta con circoli collaterali evidenti e disfunzioni epatiche o renali, a seconda di dove si localizzi il trombo (Schneppenheim, et al., 2006).

La clinica della trombosi della vena renale, la principale forma non catetere correlata nel periodo neonatale (tra il 21% e il 44% dei casi (Norwak-Gottl, et al., 1997) (Schmidt, et al., 1995)), si contraddistingue per la classica triade: ematuria (56,2%), massa addominale (45,5%) e trombocitopenia (47,5%) (Lau, et al., 2007). Altri segni sono la proteinuria e l'insufficienza renale. L'estensione del trombo in questo distretto vascolare, congiuntamente all'occlusione della vena cava, può determinare lo sviluppo di edema ad entrambi gli arti. Un range completo di tutti i sintomi spesso non è clinicamente manifesto e la severità non correla con la sintomatologia (Yang, 2010).

Infine dolore toracico e dispnea dovrebbero suggerire la presenza di embolia polmonare.

0.7.4 *DIAGNOSI*

La metodica migliore per diagnosticare la trombosi venosa profonda ancora non è stata stabilita ed è ancora meno definita per il SVTE del distretto superiore rispetto a quello inferiore. Non esiste una tecnica più sensibile e specifica delle altre e solo la combinazione di più test differenti permette di ottenere informazioni accurate.

Gli US rappresentano, spesso, la metodica di primo livello e, data la loro rapidità e non-invasività, sarebbero ideali come tecnica di screening. Tuttavia, per ragioni anatomiche, non riescono a visualizzare adeguatamente la vena cava superiore, la succlavia e le vene brachicefaliche e presentano una sensibilità del 37% (Male, et al., 2002).

Se l'ecografia è negativa, l'indagine dovrebbe essere approfondita con la venografia: nonostante possa non individuare trombi nella vena giugulare, essa possiede una sensibilità del 79% (Male, et al., 2002) (Lordick F, 2003).

L'uso dell'angioRMN venosa è aumentato negli ultimi anni perché fornisce informazioni di più vasi del tronco nello stesso momento e sembra correlare con le immagini date dall'angiografia (Hartnell, et al., 1053-1057). Nonostante ciò è sensibile agli artefatti di movimento e può sovrastimare le aree di stenosi (Kascte, et al., 1999).

Infine l'iter diagnostico dovrebbe completarsi con il dosaggio del D-dimero e del FVIII. E' stato infatti osservato che questi due parametri rappresentano importanti fattori prognostici negativi: alti livelli potrebbero indicare un rischio aumentato di persistenza o ricorrenza di trombosi periferiche o di comparsa della sindrome post-trombolitica (Goldenberg, et al., 2004).

0.7.5 *T*ERAPIA

L'ACCP fornisce le indicazioni per il trattamento e il management anche per il tromboembolismo venoso sistemico (Monagle, et al., 2008).

Nelle forme neonatali catetere correlate è suggerito di rimuovere il catetere dopo 3-5 giorni di anticoagulazione. Si può iniziare la terapia anticoagulante o semplicemente monitorare il paziente con indagini radiologiche: se si osserva un'estensione del trombo però, è necessario intraprendere la terapia anticoagulante (Monagle, et al., 2008).

Lo schema terapeutico prevede la somministrazione di LMWH per due volte al giorno, mantenendo il livelli di anti-FXa tra 0,5 e 1 U/ml, oppure di UFH per 3-5 giorni con livelli di anti-FXa tra 0,35 e 0,7 U/ml. La durata complessiva del trattamento deve essere tra le 6 settimane e i 3 mesi. La terapia trombolitica non è raccomandata a meno che l'occlusione di un vaso maggiore non determini compromissione dell'organo o degli arti. Se necessaria, prima di cominciare questa terapia è consigliata la somministrazione dell'attivatore tissutale del

plasminogeno (tPA) o di supplemento di plasminogeno (Monagle, et al., 2008).

Per il paziente pediatrico l'ACCP raccomanda di iniziare la terapia con UFH e LMWH per 5-10 giorni e di proseguire con VKA o con LMWH, se i livelli terapeutici degli anticoagulanti orali sono difficili da raggiungere (Monagle, et al., 2008).

Nelle forme idiopatiche la terapia con VKA (2,5 INR) o con LMWH (anti-FXa tra 0,5-1 U/m) dovrebbe proseguire per almeno 6 mesi, mentre per le forme secondarie, la cui condizione sottostante si sia risolta o regredita, per almeno 3 mesi (Monagle, et al., 2008).

Nei bambini con fattore di rischio presente, ma potenzialmente reversibile, quali sindrome nefrosica o terapia con L-asparaginasi, è raccomandato di continuare la terapia anticoagulante in dosi terapeutiche o profilattiche fino a che non si sia risolta la condizione sottostante. Nei casi di trombosi venosa idiopatica ricorrente, il trattamento deve essere continuativo con anticoagulanti, raggiungendo un INR di 2,3, mentre in quella secondaria, tale trattamento deve essere mantenuto fino alla rimozione del fattore precipitante per un minimo di 3 mesi (Monagle, et al., 2008).

Di fronte ad una SVTE che pone a rischio di vita il soggetto, si raccomanda trombectomia, seguita da terapia anticoagulante. Nel caso in cui quest'ultima fosse sconsigliata, in pazienti con un peso maggiore di 10 kg, si consiglia l'inserimento di un filtro temporaneo in cava (Monagle, et al., 2008).

0.7.6 *OUTCOME*

L'outcome del SVTE può essere caratterizzato dal semplice malfunzionamento del catetere o dalla recidiva, come essere segnato da conseguenze più gravi quali l'embolia polmonare, la sindrome post-flebitica, fino ad arrivare al decesso.

Il tasso di mortalità è compreso tra il 16% e il 18% (van Ommen, et al., 2001) (Massicotte, et al., 1998), tuttavia nella maggior parte dei questi casi è la patologia sottostante a portare alla morte, mentre solo il 2%-8% del totale di SVTE esita in

decesso direttamente correlato alla trombosi (Andrew, et al., 1994) (Norwak-Gottl, et al., 1997).

La recidiva si registra tra il 6%-7% dei pazienti con SVTE, nei registri canadese (Massicotte, et al., 1998) e olandese (van Ommen, et al., 2001), mentre raggiunge 18,5% (Andrew, et al., 1994) nella coorte di Andrew M et al: probabilmente la diversa durata del follow-up, più corta nei primi due casi, incide sull'entità della ricorrenza.

Tra il 23% e 36% dei pazienti vedono una completa ricanalizzazione dei vasi colpiti, mentre tra il 21%-29% solo parziale. Nel 35%-56% dei bambini colpiti da TESV invece non si riscontra nessuna variazione della pervietà del vaso, che rimane pertanto occluso o stenosato (Schmidt, et al., 1995) (Norwak-Gottl, et al., 1997).

La mancata o incompleta ricanalizzazione, unitamente all'insufficienza del sistema valvolare venoso, può determinare reflusso venoso ed esitare nel sindrome post-flebitica (PPS). In una recente metanalisi la frequenza ponderata di questa sindrome è stata calcolata intorno al 26% (Goldenberg, et al., 2010). I reperti clinici peculiari sono: edema, dolore, circoli collaterali evidenti, ulcerazione cutanee e dermatiti da stasi.

L'embolia polmonare (PE) è considerata una patologia rara nel bambino, tuttavia la reale incidenza rimane sottostimata: spesso infatti i pazienti presentano delle condizioni sottostanti che possono presentarsi con dispnea, dolore toracico e febbre e mascherare, quindi, i segni di PE. Uno studio retrospettivo su 76 bambini con trombosi hanno riportato una diagnosi di PE nel 26%, la metà delle quali erano positivi a LA (Manco-Johnson, et al., 1995).

0.8 ALTRE TROMBOSI

0.9 TROMBOSI INTRACARDIACA

La trombosi intracardiaca è clinicamente asintomatica e, spesso viene individuata con ecocardiogramma di routine in bambini con cardiopatie congenite o che ricevono agenti cardiotossici per la cura della loro patologia primaria, come LLA.

La trombosi dell'atrio destro esita frequentemente dall'uso di CVC nei neonati. Clinicamente si manifesta con insufficienza cardiaca, malfunzionamento del CVC, sepsi persistente e la comparsa di un nuovo murmure cardiaco. Un evento di embolia polmonare può conseguire a questo tipo di trombosi anche se meno frequentemente rispetto a quello secondario a SVTE (Andrew, et al., 2001).

0.10 TROMBOSI CORONARICA

La trombosi coronarica in età pediatrica è legata soprattutto alla malattia di Kawasaki che, durante la fase acuta, può causare arteriti dei vasi di medio e grande calibro, aneurismi arteriosi, vasculiti e miocarditi. Aneurismi delle coronarie o ectasie si possono sviluppare nel 15-25% dei bambini non trattati e queste alterazioni possono esitare in infarto miocardico, morte improvvisa o insufficienza coronarica cronica (Monagle, et al., 2008).

Il trattamento della malattia di Kawasaki nella fase acuta è atta a ridurre l'infiammazione della parete delle coronarie e ad evitare la formazione del trombo, mentre quello a lungo termine, nei pazienti con aneurismi coronarici, a prevenire un'ischemia o infarto miocardico (Monagle, et al., 2008).

Il piano terapeutico raccomandato dall'APPC prevede, in fase acuta, la somministrazione di aspirina ad alte dosi (80-100mg/kg/die) per 14 giorni, come agente antiinfiammatorio, e poi proseguito a basse dosi per 6-8 settimane (1-5mg/Kg/die), come antiaggregante. Nei bambini con aneurismi giganti, si consiglia l'uso di Warfarina (INR 2,5) in aggiunta alla terapia con aspirina, come tromboprolifassi primaria (Monagle, et al., 2008).

1 IMPORTANZA DEI REGISTRI IN MEDICINA

I registri costituiscono la modalità più interessante e produttiva di ricerca osservazionale. Essi prevedono il coinvolgimento di più centri, ospedali, cliniche o ambulatori, e raccolgono dati su un determinato problema o patologia in coorti di pazienti raccolti consecutivamente e seguiti per periodi di tempo determinati a seconda di criteri e misure stabilite dal registro.

Le informazioni che si possono ottenere sono tra le più disparate e dipendono strettamente da come ogni singolo registro è strutturato. Si possono collezionare dati in merito alla dinamica epidemiologica del problema d'interesse, a comportamenti medici, all'uso o all'abbandono di mezzi diagnostici e terapeutici. Se abbastanza ampio e strutturato, il registro può costituire un osservatorio permanente di una malattia.

Oltre ad ottenere informazioni puramente descrittive, un registro può svolgere molte altre funzioni:

- Tracciare lo stato epidemiologico di una popolazione di pazienti,
- Valutare la praticabilità/trasferibilità nella pratica dei risultati ottenuti dalla ricerca sperimentale,
- Valutare l'aderenza alle linee guida esistenti e l'impatto delle loro applicazioni,
- Valutare profili di cura e confrontare la resa di strategie assistenziali differenti,
- Generare ipotesi da sperimentare nella ricerca,

- Richiedere migliori definizione delle linee guida,
- Registrare la dinamica naturale dell'uso di strumenti terapeutici,
- Permettere studi caso-controllo: le coorti di riferimento possono essere ottenute dai registri,
- Identificare pazienti con profili di rischio diversi

Oltre a questi vantaggi, grazie ai registri è possibile ottenere indagini multicentriche, raccogliere campioni di ampie dimensioni, anche di malattie rare, e seguire una popolazione o una patologia per un lungo periodo, con costi relativamente bassi.

Accanto a questa lunga serie di aspetti positivi, sono presenti però limiti e rischi nell'interpretare i dati di un registro.

La prima importante variabile di errore è il bias di arruolamento: senza un accurato controllo di chi entra nello studio, in base a criteri di inclusione, potrebbe essere difficile interpretare il rapporto tra esposizione e outcome di interesse. Questo aspetto riguarda in particolar modo le caratteristiche dei soggetti in esame: infatti potrebbe accadere che sottocategorie di pazienti, per esempio quelle a basso rischio, siano sovra rappresentate. Qualora, invece, il paziente avesse importanti complicanze, il medico curante potrebbe essere troppo occupato a risolvere i problemi contingenti del caso e dimenticare di riportarlo nel registro (Roovers, 2007).

Secondariamente non esiste un controllo della qualità dei dati, soprattutto quando le risorse finanziarie, rivolte a questo scopo, sono scarse o assenti e l'affidabilità dei dati raccolti dipende unicamente dalla motivazione del singolo medico inseritore o del suo team. L'oggettività dei dati è ostacolata anche dall'utilizzo di misure di valutazione dell'outcome poco o per nulla standardizzate, che si prestano ad interpretazioni soggettive (Roovers, 2007).

Per di più spesso i registri sono sponsorizzati da compagnie produttrici di apparecchiature mediche o device chirurgici. Di conseguenza i database non sono completamente liberi da interessi economici e i risultati ottenuti non hanno necessariamente un'alta rilevanza clinica: è ragionevole che lo scopo primario per queste industrie sia quello di sponsorizzare effetti favorevoli del loro prodotto (Roovers, 2007).

Infine molte variabili cliniche rilevanti, come l'aderenza alla terapia, il grado di soddisfazione e i costi, in molti casi non sono inclusi nei registri perché sono dati difficili da ottenere (Roovers, 2007).

MATERIALI E METODI

1.1 IL REGISTRO ITALIANO TROMBOSI INFANTILI (R.I.T.I.)

Il Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI), è stato fondato nel 2010, dopo due anni di lavoro dedicati alla sua realizzazione, quale supporto per avviare uno studio osservazionale prospettico sulla trombosi infantile (*tromboembolismo, TE*) in Italia. Obiettivo primario e a breve termine del RITI è quello di rispondere all'esigenza epidemiologica di definire l'incidenza del TE pediatrico nel nostro paese. Grazie alla sua struttura articolata, lo stesso RITI si propone inoltre a medio-lungo termine come mezzo adeguato a supportare studi di approfondimento scientifico su singoli aspetti clinici della trombosi infantile e a favorire lo sviluppo di trial clinici multicentrici pediatrici in quest'ambito.

Prima della pubblicazione e diffusione ufficiale di RITI, è stato identificato a livello nazionale un gruppo di medici con cui il registro è stato validato (Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantili – GIRTI).

Il registro è accessibile online, al sito www.trombosinfantili.it, previa registrazione e identificazione quale utente iscritto ad un Ordine dei Medici e Chirurghi.

Metodologia di realizzazione del GIRTI:

1. Revisione sistematica della letteratura, finalizzata alla raccolta delle informazioni rilevanti per la definizione della storia naturale del TE nel bambino e da utilizzare per la realizzazione del database delle voci del registro. La ricerca bibliografica è stata condotta sulla base della piramide delle evidenze considerando in ordine di priorità: revisioni sistematiche, studi randomizzati controllati in doppio cieco (RCT), studi randomizzati controllati, linee guida pubblicate da altri organismi nazionali ed

internazionali, studi di coorte, studi caso-controllo, serie di casi, case reports, editoriali e review descrittive, report di congressi e consensus conferences, opinioni di esperti. La ricerca è stata condotta sulle banche dati Cochrane Library, Medline attraverso Pubmed e Embase dal 1978 al 2007 mediante parole chiave variamente combinate sia come termini MeSH che come parola libera (“embolism and thrombosis” or “embolism” or “thrombosis” or “thromboembolism” or “pulmonary embolism” or “stroke” or “cerebral vein thrombosis” or “sinovenous thrombosis” or “sinus thrombosis” or “intracranial thrombosis and embolism” or “cerebrovascular disorders” “anti-coagulation” or “antithrombotic therapy”) and (“perinatal” or “neonate” or “infant” or “children” or “child” or “childhood” or “adolescents” or “pediatric” or “pediatric” not “adult”). Ulteriori lavori sono stati cercati attraverso la bibliografia dei lavori identificati. Sono stati considerati solo i pubblicazioni in lingua inglese e italiana. Mediante selezioni successive condotte gerarchicamente valutando prima il titolo, quindi l’abstract e infine il testo completo, sono stati scelti i lavori riguardanti pazienti di età compresa tra i 0 ei 18 anni e ciascuna delle tipologie di TE (trombosi sistemica arteriosa e venosa, infarto ischemico arterioso cerebrale e trombosi dei seni venosi cerebrali, embolia polmonare, trombosi intracardiaca e trombosi coronarica). Il volume “Thromboembolic Complication During Infancy and Childhood. Di Andrew M, Monagle PT and Brooker L; 2000, B.C.Decker Inc. Hamilton” è stato utilizzato come guida iniziale all’impostazione del database. Sono stati consultati, infine, siti-web ritenuti utili quali: <https://app3.ccb.sickkids.ca/cstrokestudy/>, <http://www.heart.org>, <http://www.spread.it/>, www.hematology.org. In particolare, le sezioni di RITI relative al TE cerebrale sono state realizzate in modo tale da raccogliere dati quanto più possibilmente confrontabili con quelli dell’International Pediatric Stroke Study (IPSS), registro a gestione canadese (presso l’Hospital for Sick Children di Toronto) dedicato allo stroke ischemico pediatrico, attivo dal 2003 (<https://app3.ccb.sickkids.ca/cstrokestudy/>).

2. Realizzazione della struttura di base della “*scheda paziente-episodio*” del registro in formato testo (Microsoft Word®), sulla base della bibliografia e del

conseguente database di informazioni chiave selezionate. A questo livello è stata definita la suddivisione delle informazioni in *dati obbligatori* e *dati opzionali*. I primi volti ad ottenere informazioni epidemiologiche (pochi dati per favorire il maggior numero possibile di arruolamenti), i secondi finalizzati all'approfondimento scientifico.

3. Sviluppo del software di traduzione informatica del registro, necessario per la sua pubblicazione on-line. Tale procedura è stata coadiuvata da Eventi Telematici s.r.l., società di E-commerce e Information Tecnology, con il patrocinio e il sostegno economico dell'Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari-onlus (ALT-onlus).
4. Inserimento di pazienti-episodi TE di prova e test di funzionamento della scheda paziente-episodio e del database.
5. Creazione manuale di un database (Microsoft excel®) con i dati dei pazienti/episodi inseriti e analisi descrittiva dei dati, volta alla definizione delle modalità di estrazione automatizzata dei dati e di analisi statistica degli stessi.
6. Condivisione del prodotto realizzato con i medici del GIRTI e con un ulteriore gruppo di medici pediatri esterni al progetto, appositamente invitati all'inserimento dei pazienti-episodi "test". Successivo perfezionamento e completamento della struttura del registro e validazione interna (GIRTI) e esterna (medici pediatri su invito). Nel dettaglio, la fase di validazione della scheda, si è svolta attraverso l'inserimento di 50 eventi TE test relativi a 48 pazienti (2 recidive), di cui 37 trombosi cerebrali e 13 sistemiche. 20/48 pazienti provenienti dal Dipartimento di Pediatria di Padova sono stati inseriti nel RITI da me; 20/48 pazienti sono stati inseriti da 6 medici appartenenti al GIRTI e che erano quindi a conoscenza della struttura del registro, 8/48 pazienti da 4 medici esterni, fino a quel momento ignari del progetto.

Sulla base delle valutazioni del registro da parte dei 12 medici inseritori, con la collaborazione dei consulenti informatici, sono state apportate le modifiche necessarie e aggiunte le funzionalità mancanti da aggiungere al registro al fine

di completarne la realizzazione. Il principale limite del RITI si è dimostrato essere il tempo necessario alla compilazione di tutte le sezioni della scheda (circa 45 minuti). Oltre alla divisione della scheda in sezioni obbligatorie e sezioni opzionali, è stato condotto un lavoro di gerarchizzazione dei dati opzionali richiesti, al fine di favorire la compilazione di ogni sezione scegliendo il livello di approfondimento desiderato.

7. Pubblicazione online del Registro (1 maggio 2010)

8. Realizzazione dell'apparato di gestione del sitoweb e del database del registro (*sito di backoffice*) e dell'apparato di estrazione e interrogazione del database (*query builder*).

9. Test di funzionamento del query builder mediante estrazione e analisi dei dati eseguita in occasione della presentazione dei dati di RITI al III Congresso sulla Trombosi e l'Emostasi nella Donna e nel Bambino (Padova, 25-28 maggio 2011). Successiva validazione interna dell'apparato di estrazione dati mediante condivisione del prodotto realizzato con 4 referenti del GIRTI e successivo perfezionamento e completamento del query builder.

10. Gestione e implementazione del registro. Mantenendo il coordinamento del GIRTI, svoltosi per corrispondenza email con i referenti del gruppo e attraverso incontri quadrimestrali (Riunioni GIRTI, Milano, la prossima in programma per il 23 marzo 2012), è stato avviato e condotto in itinere il periodico controllo della qualità dei dati inseriti, seguito dalla richiesta ai singoli medici inseritori di completare, laddove possibile, i dati mancanti.

11. Diffusione del Registro mediante comunicazioni orali, poster e distribuzione di materiale informativo nelle principali sedi congressuali pediatriche e relative alla trombosi ed emostasi.

1.2 IL GRUPPO ITALIANO PER IL REGISTRO TROMBOSI INFANTILI (G.I.R.T.I.)

Al fine di condividere e validare il RITI dopo la sua iniziale realizzazione e prima della diffusione a livello nazionale e al fine ulteriore di condividerne la successiva gestione per fare da subito di RITI uno strumento di comunicazione all'interno della comunità medico-scientifica, è stato riunito e coordinato un gruppo multidisciplinare formato da esponenti di diverse specialità pediatriche, e in misura ridotta di formazione internistica, accumulati dall'impegno nella ricerca sulla patologia TE dell'età infantile e/o nell'assistenza di pazienti affetti. Oggi questo network si è consolidato ed è riconosciuto come *Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantili* (GIRTI). Dal gruppo fondatore, inizialmente formato da circa 20 medici distribuiti in 9 regioni italiane (Veneto, Piemonte, Liguria, Lombardia, Toscana, Puglia, Lazio, Sardegna, Campania) con cui è stato validato RITI, è nato l'attuale *Comitato fondatore del GIRTI*, formato da 15 medici. (Manuela Agostini, Rossana Bagna, Bianca Bassi, Giuseppe Buonocore, Pasquale Di Pietro, Anna Falanga, Chiara Gentilomo, Paola Giordano, Anna Maria Laverda, Angelo Claudio Molinari, Antonella Palmieri, Luca Antonio Ramenghi, Paola Saracco, Paolo Simioni, Agnese Suppiej). Si riconoscono all'interno del Comitato un Presidente (Paolo Simioni) e un Segretario Scientifico (Chiara Gentilomo).

Il GIRTI è suddiviso in 4 *Gruppi Scientifici*, ognuno coordinato da un referente che prende parte al Comitato del GIRTI, dedicati ad uno dei 4 capitoli d'interesse di RITI:

1. Trombosi cerebrale neonatale
2. Trombosi cerebrale pediatrica
3. Trombosi sistemica neonatale
4. Trombosi sistemica pediatrica

Mentre la *trombosi cerebrale* include infarto ischemico cerebrale arterioso e trombosi dei seni venosi cerebrali, la *trombosi sistemica* include trombosi sistemica arteriosa e venosa, embolia polmonare, trombosi intracardiaca e

trombosi coronarica.

Il GIRTI è un gruppo operativo, dinamico e aperto, che si identifica cioè con i medici che attivamente hanno contribuito alla sua realizzazione e inseriscono i loro dati nel RITI. Si riunisce ogni 4-6 mesi a Milano, sotto il coordinamento della Pediatria di Padova, per mantenere la gestione di RITI e promuovere studi scientifici sul TE infantile; si propone inoltre di rappresentare un gruppo di riferimento con cui poter discutere casi complessi di TE infantile e di porre le basi per lo sviluppo di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi in tale ambito.

1.3 DISEGNO E POPOLAZIONE DI STUDIO

Il RITI rappresenta uno studio osservazionale prospettico multicentrico nazionale, che include gli eventi TE strumentalmente accertati di tromboembolismo cerebrale (*trombosi dei seni venosi cerebrali* e *stroke ischemico arterioso*) e sistemico (*trombosi venosa sistemica*, *embolia polmonare*, *trombosi arteriosa sistemica*, *trombosi intracardiaca* e *trombosi coronarica*) ad *esordio neonatale* (≥ 40 settimane di gestazione + 28 giorni di vita), *pediatrico* (≥ 29 giorni e ≤ 18 anni) o presunto perinatale.

Per “*presunto perinatale*” si intendono gli episodi TE non riconosciuti in fase acuta e diagnosticati dopo i 28 giorni di vita per gli esiti a distanza e il cui esordio viene attribuito al periodo perinatale, cioè dalla 28 s.g. ai 28 giorni di vita.

Ai fini dell’inclusione nel RITI considerano le seguenti definizioni di TE:

1. *Stroke ischemico arterioso* (AIS): (1) deficit neurologico ad esordio acuto, o crisi epilettiche isolate neonatali, associate (2) all’immagine neuroradiologica (tomografia assiale, CT o risonanza magnetica, MRI) di uno o più infarti cerebrali parenchimali localizzati in una sede corrispondente ad uno o più territori di distribuzione arteriosa e compatibile con le manifestazioni cliniche.

2. *Trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT)*: (1) cefalea, crisi epilettiche, alterazione dello stato di coscienza o deficit neurologico focale associato a (2) riscontro neuroradiologico (Risonanza magnetica IcTE o MRI, angio-risonanza magnetica IcTE o MRA, Angio-TC, angiografia convenzionale) di un trombo o di un'interruzione del flusso all'interno di una vena cerebrale o di un seno durale, con o senza infarto parenchimale venoso.
3. *Trombosi venosa sistemica (SVTE) trombosi arteriosa sistemica (SATE)*: ostruzione, parziale o completa, di una o più vene o arterie del circolo profondo degli arti inferiori (e /o della pelvi) o superiori o del distretto splancnico ad opera di un trombo, strumentalmente confermata (Ecocolodoppler, MRI o MRA, angioTC, angiografia, riscontro intraoperatorio o autoptico). Particolari sottotipi di trombosi sistemica sono la *trombosi intracardiaca (IcTE)* e la *trombosi coronarica (CoTE)*
4. *Embolia polmonare (PE)*: complicanza della SVTE causata dalla migrazione nel circolo arterioso polmonare di un trombo venoso profondo o di suoi frammenti. Riscontro strumentale (tomografia computerizzata o CT, MRI, angiografia polmonare, o cintigrafia ventilo-perfusoria altamente probabile) oppure intraoperatorio o autoptico di un trombo o dell'interruzione del flusso all'interno del circolo polmonare.

Il registro include anche gli eventi TE acuti asintomatici incidentalmente riconosciuti.

Il RITI include episodi con esordio dal 1 gennaio 2007, data in cui i centri fondatori hanno dato inizio al progetto RITI e hanno iniziato a raccogliere prospettivamente i dati dei nuovi casi secondo le modalità richieste dal nascente registro.

1.4 STRUTTURA DEL RITI

La *Scheda paziente-episodio* è composta di due parti. La prima, l'unica che comprende campi obbligatori per l'inclusione del caso nel RITI, è costituita da

due sezioni a rapida compilazione (5 minuti) che riguardano i dati minimi del paziente compatibili con l'anonimato (1. *Sezione Dati paziente*: data di nascita, sesso, etnia, provincia di residenza) e i dati riassuntivi dell'evento TE (2. *Sezione Dati Episodio*: medico di riferimento, struttura di cura, data e età di esordio, data diagnosi, tipo di TE, presenza o meno di fattori di rischio, somministrazione o meno di terapia antitrombotica, ricovero o meno in Terapia Intensiva, presenza o meno di pregressi eventi TE a carico dello stesso paziente). Viene poi proposta una serie di 8 *sezioni opzionali* più dettagliate dedicate alla descrizione della fase acuta dell'evento, alcune delle quali diversificate per tipo di TE (cerebrale vs sistemico, venoso vs arterioso) ed età di esordio (neonatale vs pediatrico) e automaticamente selezionate dal software in base alle caratteristiche dell'evento dichiarate nelle due sezioni obbligatorie. Per ogni episodio vengono raccolte informazioni sulla presentazione clinica, il timing e il risultato delle indagini radiologiche e strumentali, i dati anamnestici del paziente (e della madre per gli episodi TE perinatali), il riscontro di possibili fattori di rischio e di familiarità per TE (eventi TE ad esordio precedente i 60 anni di età in un familiare di primo grado), la presenza di fattori trombofilici (è prevista un'intera sezione dedicata ai dettagli dello screening per trombofilie); nonché la terapia (terapia antitrombotica e altri trattamenti), gli ulteriori esami ematologici eseguiti e l'outcome alla dimissione.

Il registro, infine, si compone di 6 *sezioni opzionali relative al follow-up* a intervalli prestabiliti (3, 6, 12, 24, 36 e 48 mesi) in cui vengono indagati la modalità di rivalutazione del paziente e l'*outcome clinico* (decesso, sopravvivenza con esiti, sopravvivenza libera da esiti; presenza o meno di recidiva di TE. Vengono riportati il tipo di esito/i e per quanto riguarda l'outcome neurologico anche il grado di severità del deficit riportato secondo la scala PSOM, Pediatric Stroke Outcome Measure). Vengono raccolte notizie sull'outcome strumentale (parziale o totale ricanalizzazione oppure estensione della trombosi; evoluzione di eventuali lesioni ischemiche), su eventuali aggiornamenti del trattamento, nonché sulla qualità di vita e sulla necessità di ulteriori ricoveri o procedure conseguenti all'evento che permetteranno di fornire una stima del costo sociale del TE infantile.

In dettaglio, per quanto riguarda la *trombofilia* vengono raccolti i dati sui seguenti fattori protrombotici: resistenza alla proteina C attivata (APCR), fattore V Leiden o mutazione FVG1691A, mutazione protrombinica o FIIG20210A, mutazione C677T della metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR C677T), deficit genetico di proteina C, proteina S o antitrombina, aumento del fattore VIII, IX e XI, presenza di anticorpi anti fosfolipidi (lupus anticoagulant, anti-cardiolipina, anti- β 2 glicoproteina 1), iperomocisteinemia e aumento di Lp(a).

Alla fine della compilazione il medico inseritore ha la possibilità di scaricare e salvare o stampare il *Report dei dati compilati* dell'episodio TE inserito. Altresì egli può scaricare la tabella (Microsoft Excel[®]) riassuntiva della propria casistica.

Ogni paziente-episodio inserito viene registrato mediante un codice identificativo ("*codice scheda*") composto dalle iniziali del nome e cognome del medico che inserisce e da un numero progressivo (p.e. il primo paziente inserito dal dott. Mario Rossi, è registrato come "MR001"). Solo il medico inseritore conosce l'identità del paziente a cui corrisponde un certo codice scheda e deve pertanto custodire una traccia della corrispondenza codice scheda-identità paziente (Fig.4). Un modulo cartaceo (*Memorandum codici pazienti*) per la registrazione dei codici dei propri pazienti inseriti è scaricabile dal sito del RITI.

La scheda del RITI, per quanto sopra esposto, presenta un'architettura complessa che si traduce però in un'interfaccia di compilazione relativamente semplice. L'inserimento dei dati risulta fortemente standardizzato, per ovvie necessità di confrontabilità e estraibilità delle informazioni raccolte. La volontà, tuttavia, di permettere a RITI di indagare e di fotografare la realtà del TE pediatrico (in particolare fattori di rischio, modalità di presentazione, complicanze, ecc) al di là dei limiti imposti dalla parzialità delle attuali conoscenze è garantita dalla possibilità di inserire eventuali ulteriori informazioni nei campi a testo libero ("Note"), previsti alla fine di ogni sezione e sottosezione della scheda paziente-episodio. La stessa complessità della struttura del software che sta alla base della scheda risponde ad una serie di proprietà volute per il registro, tra cui la

possibilità di espandere il database qualora l'evolvere delle conoscenze lo richiedesse.

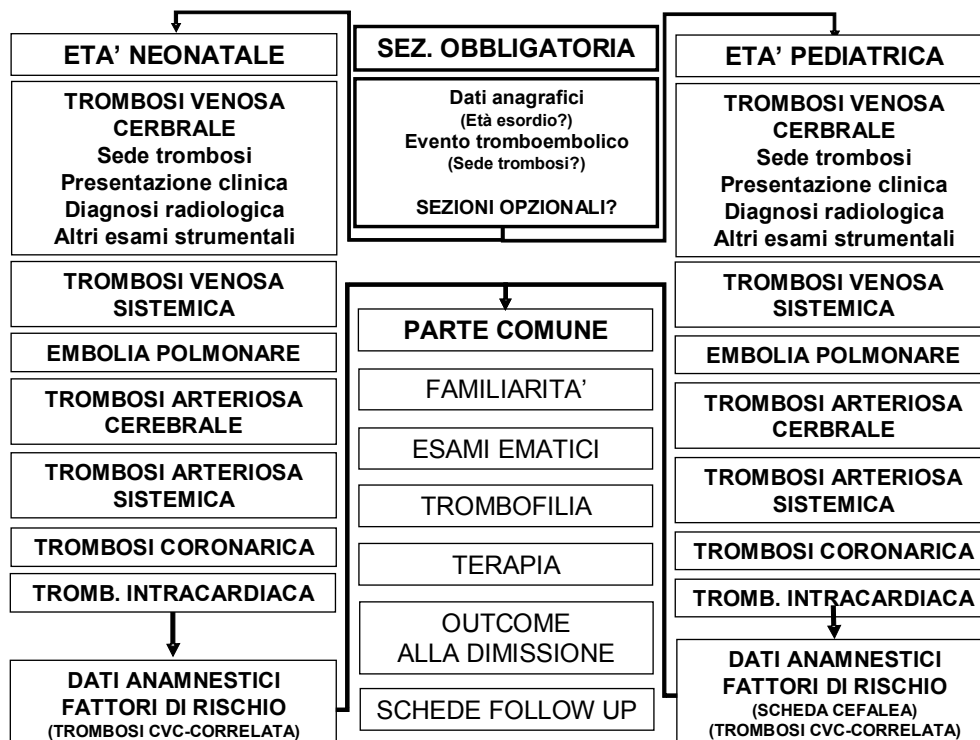
I dati vengono automaticamente salvati in tempo reale durante l'inserimento e possono essere modificati spostandosi semplicemente tra le varie voci. La modifica può essere eseguita anche in un secondo momento entro un tempo massimo di 6 mesi dal primo inserimento dell'episodio. Il registro segnala i giorni rimasti a disposizione per le modifiche.

Il medico inseritore può navigare nelle proprie schede paziente-episodio, che vengono elencate nella pagina di accesso al RITI al login e che risultano a lui solo visibili.

Risultano inclusi nel RITI gli eventi TE per cui sono state completate le voci minime obbligatorie previste nelle prime due sezioni del Registro (dati paziente, dati episodio TE).

La figura 2 esemplifica la struttura delle sezioni opzionali del registro:

Figura 1



1.5 SITO DEL RITI

Il registro è inserito nel sito-web ad esso dedicato www.trombosinfantili.it. Il sito si compone di una parte informativa articolata in 7 pagine: *Homepage*, *Chi siamo*, *Contattaci*, *Link utili*, *Guida alla compilazione*, *News*, *Domande frequenti* e di una parte relativa al registro con l'accesso alle schede paziente-episodio di raccolta dati (Fig.3). L'accesso al registro e l'inserimento dei dati richiede l'autenticazione come medico mediante registrazione al sito.

È possibile scaricare dall'homepage il *Modulo per il consenso informato* (in formato PDF) che il paziente deve firmare per prestare il proprio benestare all'inserimento dei dati. Tale modulo va conservato tra la documentazione clinica del paziente, mentre la pagina riassuntiva dello studio RITI, firmata dal medico, viene invece rilasciata al paziente a conferma della sua inclusione nel RITI.

È disponibile una *guida alla compilazione* del RITI accessibile all'interno del sito, nonché la possibilità per il medico inseritore di ricevere l'assistenza telefonica o telematica su richiesta, tramite l'indirizzo info@trombosinfantili.it.

Login
Registrati

REGISTRO ITALIANO TROMBOSI INFANTILE

Home Chi siamo Contattaci Link utili News Guida Domande frequenti

Martedì, 26 Aprile 2011 Home

Accedi al Registro »

Consenso Informato
Scarica il [Modulo Consenso Informato](#) (PDF 41 KB)

Sponsor
[I Nostri Sostenitori](#)

Benvenuto nel Registro Italiano Trombosi Infantile

La trombosi in età pediatrica è un problema emergente che sta ricevendo sempre maggiore attenzione da parte della comunità scientifica internazionale. La necessità di raccogliere sistematicamente i casi italiani di Trombosi Infantile è sentita da anni. Abbiamo ora a disposizione uno strumento **prospettico trasversale tra le diverse professionalità interessate**.

Il progetto è stato supportato dalla Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari - onlus (ALT)

Mission del Registro è raccogliere i casi di **trombosi cerebrale e sistemica, neonatale e pediatrica (0-18 anni)**, che si presentano in Italia al fine di:

- valutare la rilevanza clinica del problema
- definire le caratteristiche epidemiologiche della Trombosi Infantile
- promuovere la ricerca italiana sulla Trombosi Infantile
- migliorare l'assistenza ai bambini affetti da trombosi attraverso lo sviluppo di protocolli diagnostici e terapeutici dedicati
- creare un network di medici esperti nell'assistenza a questi pazienti, che possa divenire un punto di riferimento con cui discutere casi complessi

Inserire un paziente nel Registro è semplice.

L'inserimento è consentito ai medici che si registrano al sito.

News

- 07.01.2011 - [3° Congresso Italiano di Trombosi ed Emostasi nella Donna e nel Bambino - Padova 25-28 maggio 2011 »](#)
- 03.06.2010 - [RITI al 4NCI 2010, Mestre \(VE\) 27 giugno - tra sport e musica per raccogliere fondi »](#)
- 31.05.2010 - [Diagnosi e terapia delle trombosi neonatali - Raccomandazioni SIN »](#)
- 26.05.2010 - [21st International Congress on Thrombosis 2010 - Milan, July 6-9, 2010 »](#)

Figura 2

1.6 ESTRAZIONE DATI E GESTIONE DEL DATABASE

Il RITI si avvale di un secondo sito di gestione (*sito di backoffice*), accessibile all'amministratore del registro (<http://backoffice.evtel.com>), attraverso il quale vengono coordinate la registrazione dei medici che si iscrivono al RITI e l'estrazione del database per l'analisi dei dati.

La modalità di estrazione dei dati viene definita di volta in volta

dall'amministratore sulla base del quesito clinico e dell'analisi di interesse, impostando i criteri per la selezione della popolazione da studiare e le variabili che di questa popolazione si vogliono estrarre. I criteri di definizione della popolazione e delle variabili da estrarre vengono selezionate in un modello di "questionario ad albero" che ripropone nel backoffice le voci delle sezioni della scheda paziente-episodio. Definiti i criteri di estrazione, i dati vengono scaricati in un foglio di calcolo (Microsoft Excel®) in cui gli episodi selezionati sono elencati in righe, e in colonna vengono presentate le variabili di interesse. Per ogni variabile, il software fornisce anche il conteggio della frequenza di ogni modalità di risposta; mentre non supporta ulteriori funzioni statistiche.

1.7 ANALISI DEI DATI

Il presente elaborato riporta i risultati dell'analisi descrittiva condotta sugli eventi TE inseriti nel RITI fino al 30 settembre 2011.

La presentazione dei dati raccolti e analizzati viene focalizzata sui dati riguardanti lo stroke ischemico arterioso (AIS) pediatrico e neonatale, la trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVTE) ad esordio pediatrico e neonatale e alla trombosi venosa sistemica (SVTE) pediatrica e neonatale, essendo eccessivamente scarsa la numerosità delle restanti tipologie di eventi (embolia polmonare o PE, tromboembolismo arterioso sistemico o SATE, trombosi intracardiaca o IcTE e Trombosi Coronarica o CoTE). Relativamente alle popolazioni presentate, sono state considerate per la valutazione dell'outcome la sezione *sull'outcome alla dimissione* e la sezione *sul follow up a 3 mesi* come outcome a breve termine e la sezione *sull'outcome a 12 mesi* come outcome a lungo termine.

Le variabili analizzate per la popolazione di AIS sono state le seguenti:

- Dati anagrafici: età all'esordio, sesso, regione di provenienza;
- Il numero di fattori di rischio (nessuno, uno, due o più di due);
- Il tipo di fattori di rischio. Per le popolazioni pediatriche eventuali

condizioni pre-esistenti sono state classificate nelle seguenti categorie: cardiopatia, vasculopatia, infezione, neoplasia, malattia metabolica, malattia ematologica, malattia renale, cefalea, altre patologie neurologiche, malattia infiammatoria cronica intestinale o altra malattia autoimmune, trauma, fattore iatrogeno, altra condizione predisponente; oltre a questi per le popolazioni neonatali sono state considerate anche: infezioni materne, altre patologie della gravidanza, disordini placentari, condizioni legate al periodo peri-postnatale,

- Presenza/assenza di trombofilia. Al fine della definizione di trombofilia stati considerati i seguenti fattori protrombotici: resistenza alla proteina C attivata (APCR), presenza in eterozigosi o in omozigosi del fattore V Leiden o mutazione FVG1691A o della mutazione protrombinica o FIIG20210A; deficit genetico di proteina C, proteina S o antitrombina (deficit confermato in almeno due occasioni a distanza di almeno 3 mesi, o deficit confermato anche in uno dei due genitori); aumento del fattore VIII, IX e XI; presenza persistente (in almeno due occasioni a distanza di almeno 3 mesi) di anticorpi anti fosfolipidi (lupus anticoagulant, anticorpi anti-cardiolipina IgG o IgM, anticorpi anti- β 2 glicoproteina 1 IgG o IgM), iperomocisteinemia e aumento di Lp(a). Non è stato considerato un fattore trombofilico il polimorfismo C677T della metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR C677T) in assenza di iperomocisteinemia.
- Trombosi catetere-correlata o meno
- Presentazione clinica: presenza/assenza di crisi, il tipo di crisi (parziale/generalizzata/ parziale e generalizzata), segni neurologici diffusi, segni neurologici focali (ulteriormente classificati in emiplegia/emiparesi, emisindrome sensitiva, emicorea, atassia, disartria, afasia, alterazioni del linguaggio, paralisi del VII n.c, paralisi di altri n.c. e altri).
- Intervallo temporale tra esordio dei sintomi e la diagnosi strumentale (il ritardo diagnostico): <3 ore, tra 3-6 ore, tra 6 e 24 ore, >24ore.

- Caratteristiche neuroradiologiche: circolazione coinvolta dalla trombosi (anteriore, posteriore, entrambi), sede dell'infarto sovratentoriale (corteccia, sostanza bianca sottocorticale e diencefalo) o sottotentoriale (cervelletto, tronco encefalico), numero di infarti (singolo/multiplo), lateralità dell'infarto (sinistra, destra, bilaterale), presenza/assenza di infarto emorragico;
- Ricovero in terapia intensiva o meno;
- Alterazioni elettroencefalografiche all'esordio o meno,
- Somministrazione di terapia anti trombotica (terapia fibrinolitica, terapia anticoagulante, terapia antiaggregante, altro) o meno
- Complicanze della terapia antitrombotica (sanguinamento, piastrinopenia da eparina, altre)
- Giorni di ricovero,
- Outcome a breve termine (alla dimissione e a 3 mesi) e a lungo termine (12 mesi): recidiva di TE; decesso, sopravvivenza con esiti neurologici, sopravvivenza libera da esiti neurologici.

Per la CSVT sono state analizzate le medesime variabili considerate per l'AIS, con le seguenti differenze:

- Caratteristiche neuroradiologiche: sede della trombosi (sistema venoso superficiale/profondo/seno cavernoso/seno petroso), presenza/assenza di infarto venoso.
- Ricanalizzazione al follow up neuroradiologico (assente, parziale, completa).

Per la SVTE sono state analizzate le medesime variabili considerate per l'AIS,

con le seguenti differenze:

- Presentazione clinica: reperto incidentale, malfunzionamento del catetere venoso centrale, segni/sintomi di trombosi venosa e altra manifestazione.
- Sede della trombosi: sistema venoso superiore profondo, sistema venoso inferiore profondo (prossimale/distale), sistema venoso inferiore superficiale; sistema venoso splancnico.
- Esami ematochimici: alterati livelli di D-dimero e di FVIII in fase acuta (entro 1 mese dall'esordio)
- Outcome a breve termine (alla dimissione e al follow up a 3 mesi) e a lungo termine (a 12 mesi): recidiva di TE; decesso, sopravvivenza con esiti sistemici (in particolare presenza assenza di sindrome post-trombotica), sopravvivenza libera da esiti.

E' stata impostata, inoltre, un'analisi statistica per indagare la correlazione dell'outcome clinico (decesso, sopravvivenza con esiti, sopravvivenza libera da esiti; sviluppo o meno di recidiva di TE) al follow-up a 3 mesi, 6 mesi e a 12 mesi, con una selezione di caratteristiche cliniche potenzialmente rilevanti (sesso, età all'esordio, intervallo temporale tra l'esordio clinico e la diagnosi, presentazione clinica, sede della trombosi, eziologia del TE, presenza o meno di trombofilia, trattamento anti-trombotico). Tale analisi è stata condotta per le 5 popolazioni di RITI (identificate per tipo di TE e età di esordio) risultate più numerose: AIS pediatrico, AIS acuto neonatale (i casi di TE presunto perinatale sono stati raccolti, ma esclusi dall'analisi poiché l'esatto momento dell'esordio non può essere confermato), CSVT pediatrico, CSVT acuto neonatale e SVTE pediatrico.

L'ipotesi nulla era che non c'è alcuna correlazione tra caratteristiche le cliniche selezionate e l'outcome clinico o il rischio di recidiva del paziente. È stato

utilizzato il test del chi quadrato (χ^2) per tabelle di contingenza per correlare le variabili indipendenti scelte con l'outcome. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il Software R. Il livello di significatività alfa è stato definito a 0,05.

RISULTATI

1 INFORMAZIONI GENERALI SUL REGISTRO

Dal 1° Maggio 2010 al 31 Agosto 2011 sono stati arruolati nel RITI 352 episodi tromboembolici (TE), di cui 217 pediatrici e 135 neonatali (119 acuti neonatali e 16 presunti perinatali). Tali eventi si riferiscono a 323 pazienti e sono stati inseriti da 65 medici appartenenti al GIRTI.

La tabella I mostra la distribuzione della popolazione in base al tipo di trombosi ed suddivisa in casi pediatrici, acuti neonatali e presunti perinatali: la CSVT rappresenta il tipo di TE maggiormente rappresentato (n°122, 35%), a seguire l' AIS (n°117, 33%) e la SVTE (n°80, 23%).

Tipo di TE	Eventi Pediatrici	%	Eventi Acuti Neonatali	%	Eventi Presunti Perinatali	%	Totale	%
CSVT	82	23%	37	11%	3	1,00%	122	35%
AIS	64	18%	46	13%	7	2%	117	33%
SVTE	56	16%	18	5%	6	2%	80	23%
SATE	3	1%	11	3%	0	0%	14	4%
Tr lca	6	2%	6	2%	0	0%	12	3%
EP	6	2%	1	0,30%	0	0%	7	2%
Totale	217	62%	119	34%	16	5%	352	100%

Tabella I

Di seguito verranno descritte le caratteristiche epidemiologiche dell'intera popolazione studiata e poi presentati i dati per singolo tipo di trombosi.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE

Dei 352 episodi inseriti, 125 riguardano soggetti di sesso femminile (36%) e 227

di sesso maschile
(64%)(vedi figura 4).

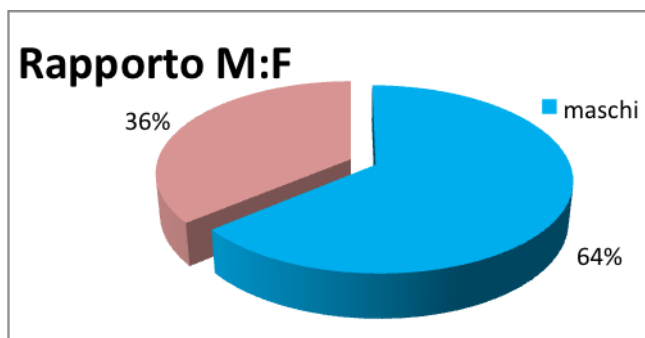
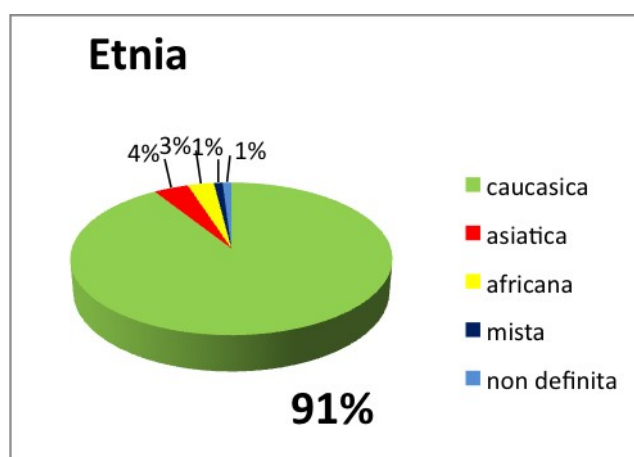


Figura 3

L'età media all'esordio dell'episodio TE è stata pari a 4,3 anni (mediana= 1 anno).

Relativamente alla popolazione pediatrica (n°=217, M=135), l'età media d'esordio è stata di 6,8 anni (mediana=5 aa, range 38gg-18 aa), mentre quella degli acuti neonatali (n=119, M=80) di 5,4 gg (con mediana=2 gg e range 0-28 gg). Per quello che concerne i 16 casi presunti perinatali (M=11), l'età di esordio risulta compresa 31 giorni e gli 11 anni, con una media di 1, 9 anni e una mediana di 1 anno.

L'etnia
la più
seguita da
asiatica e
sono i casi di
definita



caucasica è
rappresentata
quella
africana. Tre
etnia non
(figura 5).

Valutando la provenienza dei pazienti (provincia di residenza), le due regioni maggiormente rappresentate sono Veneto con 99 casi (28%) e Piemonte con 98 (28%) (fig 6)

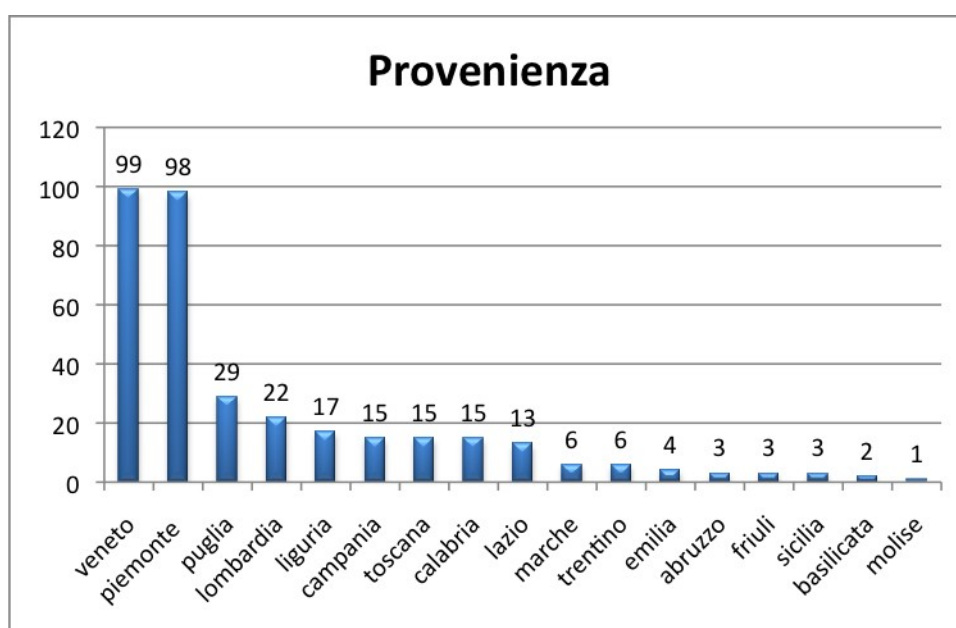


Figura 5

QUALITÀ DEI DATI

Come esplicitato in materiali e metodi, la seconda parte del registro è composta da 13 schede opzionali (8 sezioni opzionali relative alla fase acuta e 5 sezioni dedicate al follow up), che possono pertanto essere completate a discrezione del singolo medico. Come si evince dalle figure 7 e 8 che mostrano il grado di compilazione di ciascuna sezione rispettivamente della popolazione pediatrica e di quella neonatale, tutte le schede fino a quelle sull'outcome alla dimissione sono state compilate nel 70-80% degli episodi, sia pediatrici che neonatali (acuti e presunti), con punte fino all'87-88% per quanto riguarda la prima sezione opzionale (presentazione clinica, diagnosi strumentale e sede della trombosi).

Per quanto riguarda invece le sezioni relative ai follow-up risulta che a mano a mano che ci si allontana dalla data della dimissione, un numero sempre minore di episodi viene completato il follow-up.

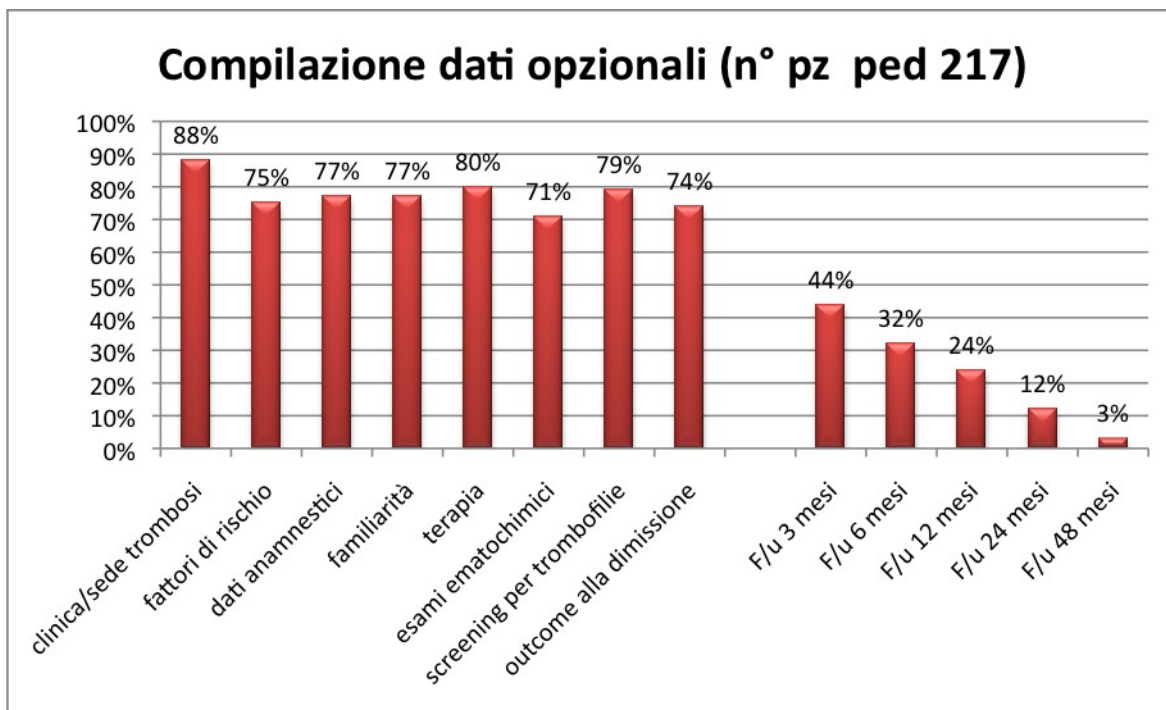


Figura 6

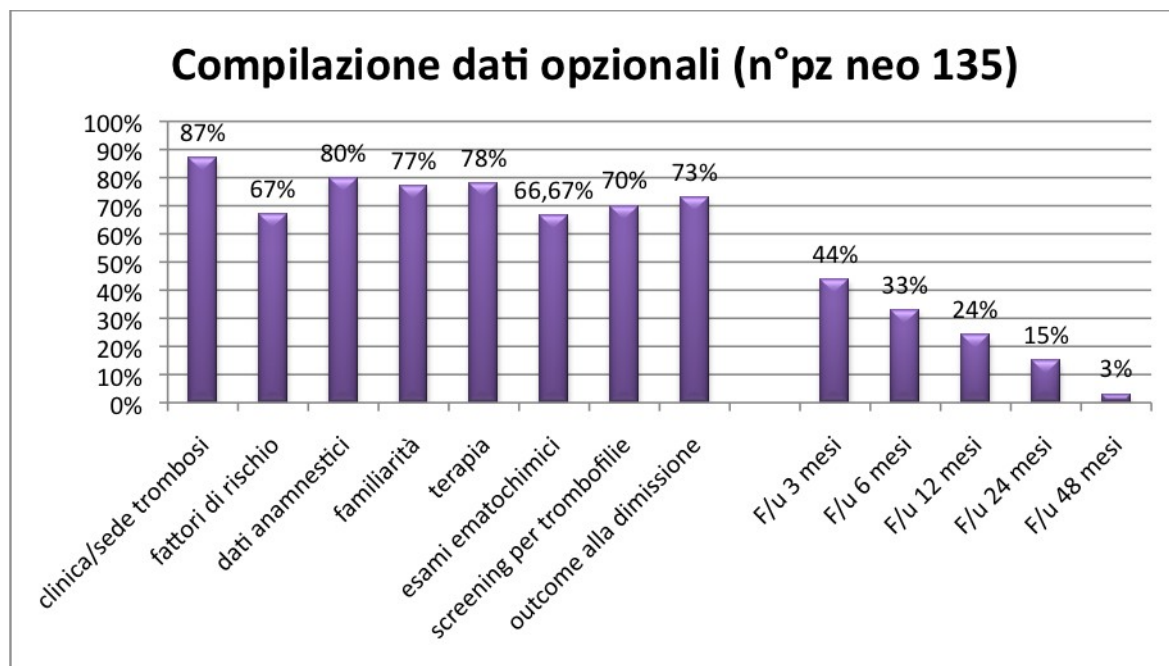


Figura 7

2 ARTERIAL ISCHEMIC STROKE (AIS)

DATI EPIDEMIOLOGICI

Dei 117 AIS, 64 erano pediatrici (25 femmine e 39 maschi), 46 acuti neonatali (13 femmine e 33 maschi) e 7 presunti perinatali (2 femmine e 5 maschi). L'età di esordio nella prima popolazione è stata di 4,6aa (mediana 2 anni e range tra 41gg e 15 aa), quella della popolazione acuta neonatale di 3,8 giorni (mediana 2 gg e range tra 0 e 28 gg) e quella di soggetti presunti perinatali di 5,6 mesi (mediana 6 mesi e range tra 4 e 12 mesi). Escludendo da quest'ultimo gruppo un caso in cui a posteriori l'esordio è stato fissato presumibilmente alla nascita, per la segnalazione di crisi non riconosciute in fase acuta, l'età media di esordio di questo ultimo gruppo è stata 6,5aa (mediana 6aa e range 4 mesi-11 aa).

Le figure 9 e 10 mostrano la distribuzione delle due popolazioni pediatrica e neonatale (esclusi i presunti perinatali) in base all'età di esordio: si nota un picco nei primi 2 anni di vita per la popolazione pediatrica e uno nei primi 3 giorni per quella neonatale.

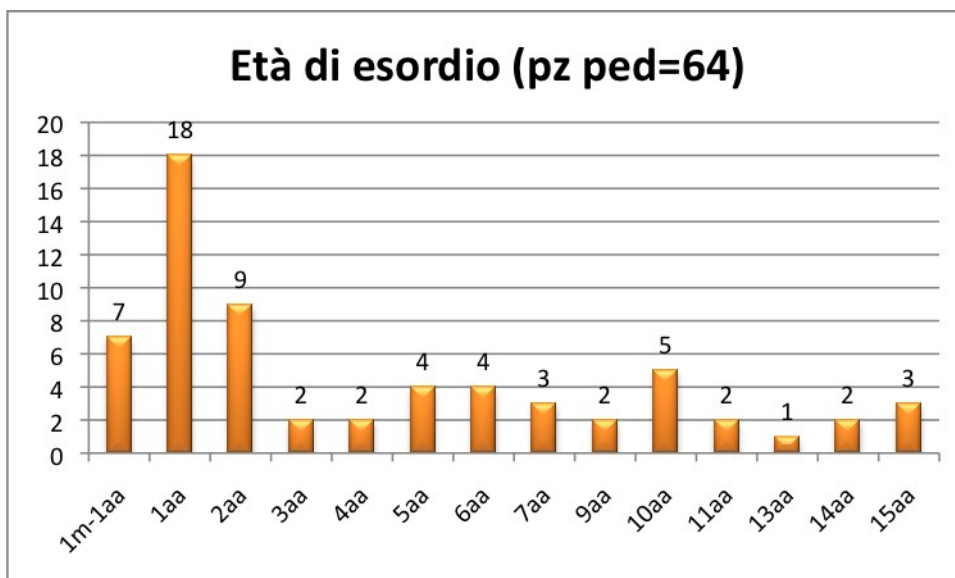


Figura 8

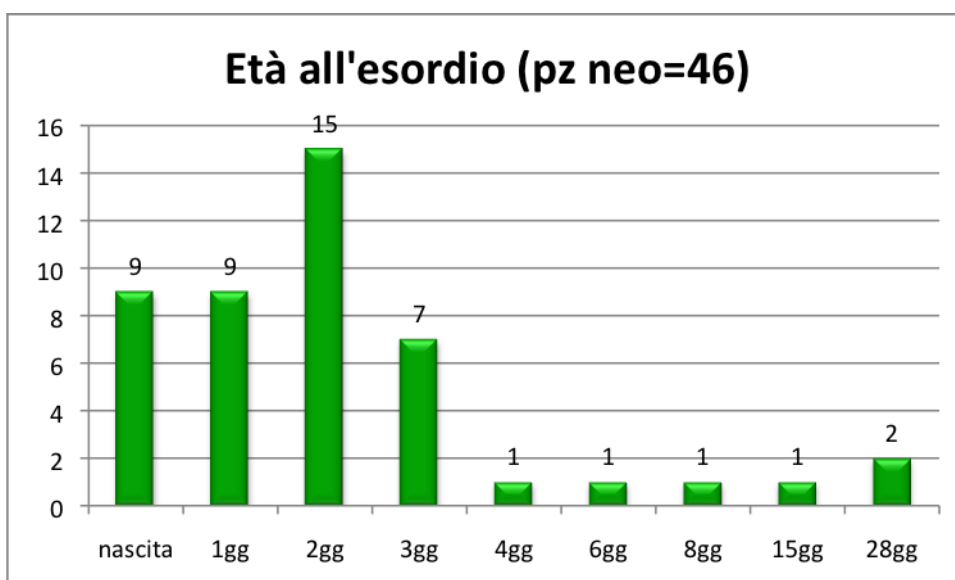


Figura 9

Per quanto riguarda i reparti di assistenza, i pazienti pediatrici risultano essere ricoverati prevalentemente in Neurologia Pediatrica o in reparti di Pediatria Generale, mentre quelli neonatali in Terapie Intensiva Neonatale (figg 11e 12)

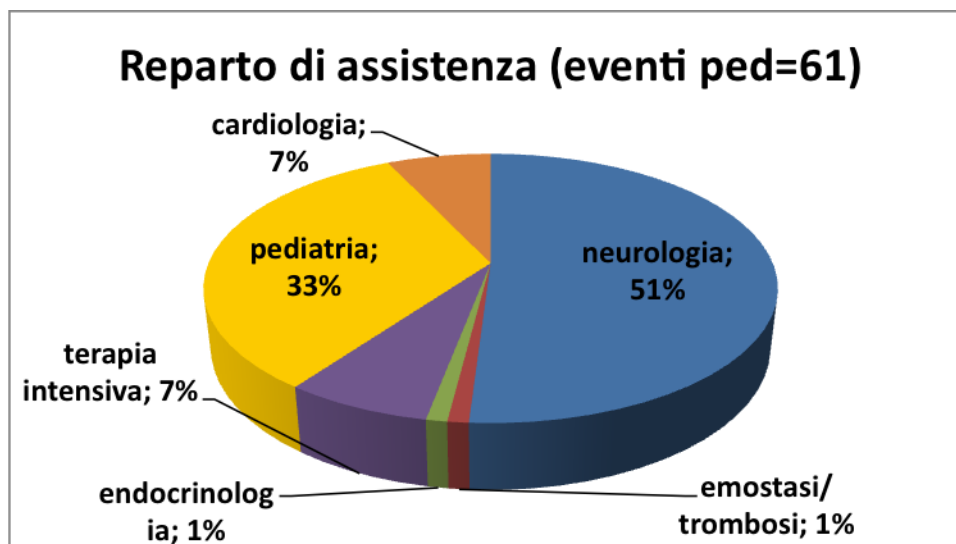


Figura 10

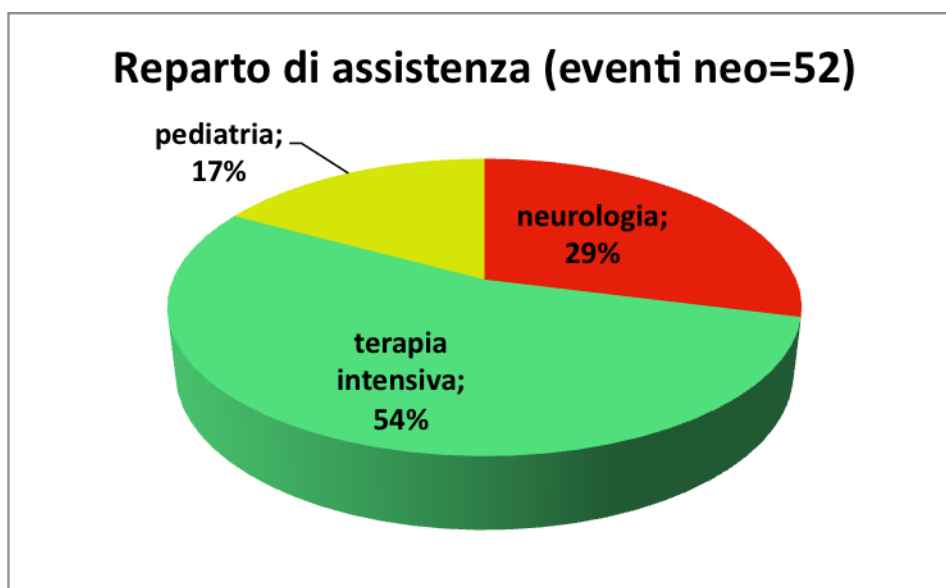


Figura 11

FATTORI DI RISCHIO

Su un totale di 104/117 episodi di AIS per cui sono state fornite indicazioni riguardo l'eziologia, 30 (29%) sono risultati idiopatici, 35 (33%) avevano un solo fattore di rischio e in 74 (71%) si è evidenziata una multifattorialità.

AIS PEDIATRICO (N=62/64)¹

¹ Rapporto indicante il numero di episodi per cui è stata compilata la sezione opzionale relativa al paragrafo in esame (in questo caso, la sezione sui fattori di rischio) sul totale degli episodi rilevati

Il 25% (16/62) degli eventi pediatrici sono risultati idiopatici, il 40% (24/62) presentava un solo 1 fattore di rischio e il rimanente 35% (22/62) due o più di due. Di questi i principali sono: le vasculopatie (29%), le cardiopatie (27%) e le infezioni (27%). (fig 13)

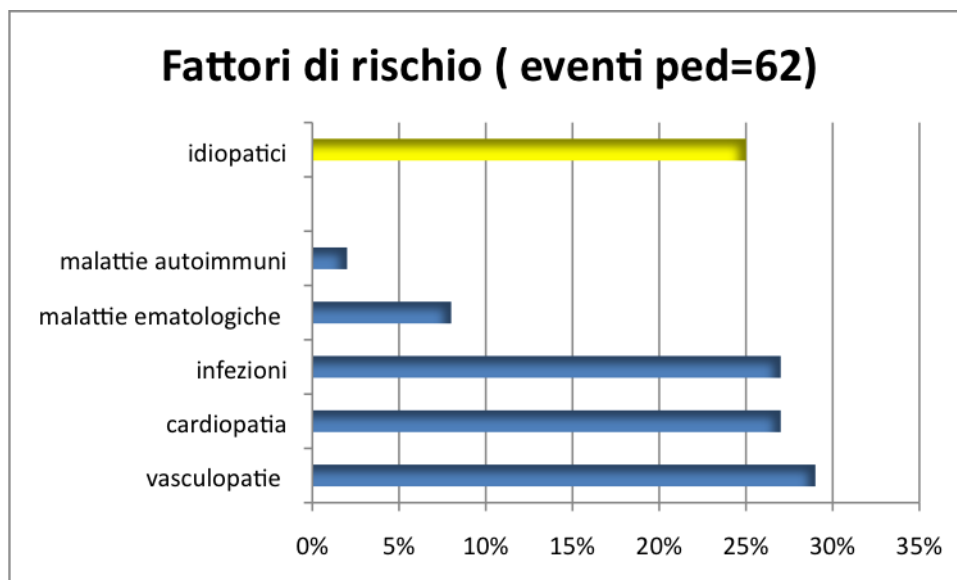


Figura 12

ACUTI NEONATALI (43/46)

Il 42% (18/43) degli eventi acuti neonatali era idiopatico, il 23% (10/43) presentava un solo fattore di rischio e nel 35% (15/43) si è registrata una multifattorialità. I fattori materni o legati alla gravidanza, (39%, 17/43), e condizioni relative al periodo pre-perinatale, (23%, 10/43) sono stati i fattori di rischio più frequenti. Di questi ultimi il principale è risultata la ventilazione assistita, riscontrato nel 40% (4/10) dei casi. Infine non trascurabili sono state: le cardiopatie (19%) e le infezioni (16%) (fig 14).

dalla compilazione delle sezioni obbligatorie. Tale rapporto sarà presente anche nei successivi paragrafi e indica la popolazione analizzata in ciascuno.

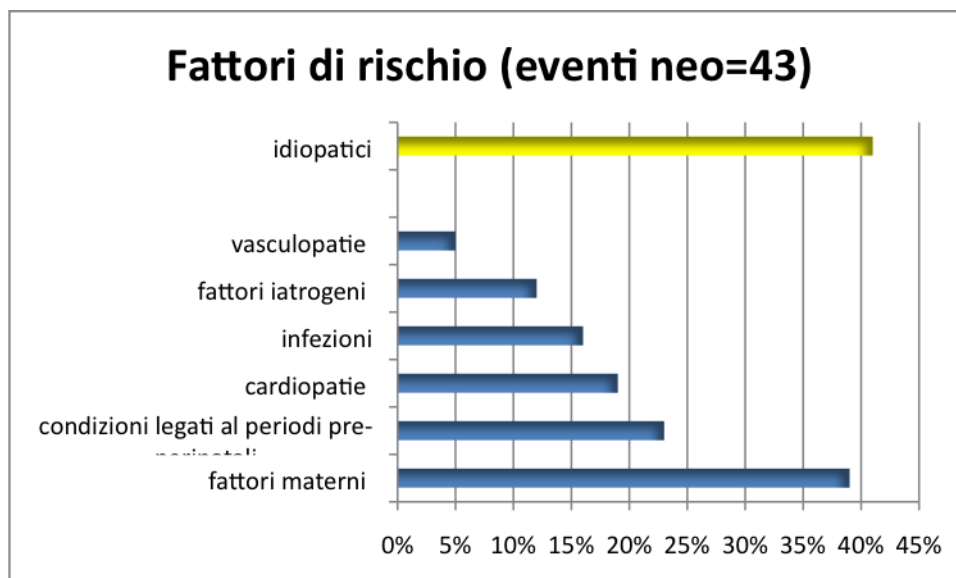


Figura 13

PRESUNTI PERINATALI (4/7)

Dei casi presunti perinatali, 1 è risultato idiopatico (25%), in uno era presente un solo fattore di rischio (minaccia d'aborto) (25%), nei rimanenti due (50%) sono individuati multipli probabili fattori eziologici: uso di psicofarmaci durante la gravidanza e sepsi neonatale nel primo; cardiopatia e infezione materna, disordini placentari, oligoidramnios e sofferenza fetale nel secondo.

TROMBOFILIA

Nel 59% dei casi pediatrici (38/64) e nel 70% degli acuti neonatali (32/46) risulta sia stato eseguito lo screening ipercoagulativo, positivo rispettivamente nel 45% (17/38) e nel 40% (13/32). Tre su 7 pazienti con esordio presunto perinatale sono stati sottoposti a questa indagine, risultata positiva in un caso.

Nella tabella II è riportata la descrizione dei fattori trombofilici riscontrati nelle 3 popolazioni.

FATTORI PROTROMBOTICI	Eventi Pediatrici N (%)	Eventi Acuti Neonatali N (%)	Eventi P Perinatali N (%)
Fattore V Leiden (G1691A)	3 (18%)	6 (46%)	0
Fattore II G20210A	3 (18%)	2 (15%)	1 (33%)
Deficit proteina S	3 (18%)	3 (23%)	0
Deficit proteina C	3 (18%)	4 (30%)	0
Deficit AT	0	2 (15%)	0
APLA (Anticorpi anti PL)	3 (18%)	1 (8%)	0
Aumento Lp(a)	2 (11%)	0 (0%)	0
Aumento FVIII	6 (36%)	1 (8%)	0
Aumento FIX	3 (18%)	1 (8%)	0
Aumento FXI	3 (18%)	1 (8%)	0

Tabella II

FAMILIARITÀ

La familiarità per tromboembolismo è stata indagata in 82 pazienti su 117 ed è risultata positiva in 11 (13%), 5 appartenenti al gruppo dei neonati e 6 a quelli dei non neonati.

PRESENTAZIONE CLINICA

PEDIATRICI (53/64)

Nel 4% (2/53) del gruppo dei pediatrici il riscontro è stato incidentale. I segni neurologici focali sono stati di gran lunga la manifestazione clinica più frequente, presente in 37 episodi su 53 (70%): emiparesi/emiplegia era presente in 28 episodi (75%), paralisi del VII n.c. in 9 (24%), afasia 7 (19%). Nel 28% (15/53) erano presenti crisi epilettiche, nel 25% (13/53) segni neurologici diffusi (4 cefalea, 3 diplopia, 5 letargia), nell'11% (6/53) febbre, nel 6% (3/53) vomito e nel 4% (2/53) nausea (fig 15)

ACUTI NEONATALI (42/46)

Le crisi sono state la manifestazione d'esordio più frequente degli eventi acuti neonatali (74%, 31/42), soprattutto parziali cloniche (19/31,61%). Il 33% di questo gruppo è esordito con segni neurologici diffusi, mentre nel 26% (12/42) degli episodi si sono osservati segni neurologici focali. Infine nel 12% (5/42) dei casi il riscontro è stato accidentale (fig 15).

PRESUNTI PERINATALI (5/7)

Nel gruppo dei presunti perinatali la clinica di esordio è stata sempre caratterizzata da emiparesi (5/5, 100%).

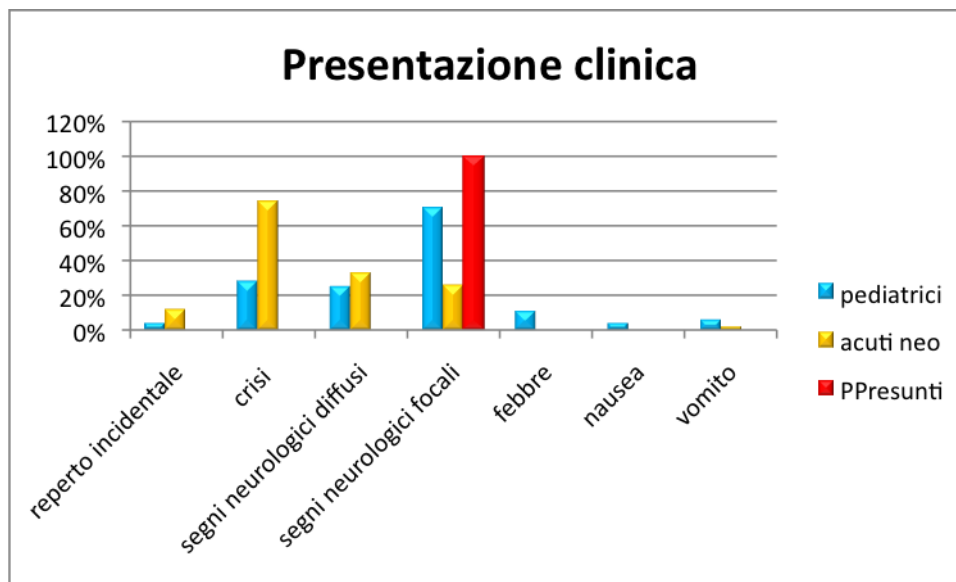


Figura 14

2.1 DIAGNOSI E CARATTERISTICHE NEURORADIOLOGICHE

TIMING DIAGNOSTICO

Si è registrato un ritardo diagnostico di oltre 24 ore nel 50% (31/62) dei casi pediatrici, mentre nel 26% (16/62) la diagnosi è stata posta tra le 6 e le 24 ore dopo l'esordio e nel 5% (3/62) entro le 3 ore. Lo stesso trend si osserva nella popolazione neonatale: nel 60% (28/46) dei casi la diagnosi di AIS è stata posta dopo le 24 ore, nel 28% (13/46) tra le 6 e le 24 ore, nel 4% (2/46) tra le 3 e le 6 ore ed, infine, nel 5% (3/46) entro le 3 ore.

Meritano un cenno a parte i casi ad esordio presunto perinatale: essi per definizione sono diagnosi in ritardo e, nello specifico, al di fuori del periodo neonatale. La totalità dei nostri casi è stata diagnosticata con una media di 8 mesi (236 giorni) di ritardo diagnostico (mediana di 4 mesi -114 giorni) in un range che varia tra 2 gg e 27 mesi (808gg).

INDAGINI STRUMENTALI

Nella popolazione degli AIS pediatrici per 51 eventi è stato completato il

questionario relativo ai test parenchimali. Per definizione in tutti i casi è stata eseguita un'indagine neuroradiologica, in particolare risultano eseguiti: RMN (42/51, 82%), TC (31/51, 61%), ecografia cerebrale (2/51, 4%). Per quanto concerne l'imaging vascolare il 100% (37/37) dei soggetti è stato sottoposto ad angio-RMN, il 32% (12/37) a ecocolodoppler dei tronchi sovraortici e il 24% (9/37) a quello transcranico.

Nel 92% (38/41) dei casi neonatali acuti è stata eseguita la RMN, nel 26% (12/41) la TC e nell'80% (33/41) l'ecografia cerebrale. Per quanto concerne le indagini vascolari: il 90% (18/20) ha eseguito angio-RMN e il 10% (2/20) l'ecocolordoppler transcranico.

Nel 45% (23/51) dei pediatrici e nel 27% (11/41) dei neonatali sono state eseguite sia la TC che la RMN.

CARATTERISTICHE NEURORADIOLOGICHE

Il circolo anteriore e, in particolare, le grandi arterie sono le sedi più coinvolte dalla trombosi in tutti e 3 i suddetti gruppi, essendo interessate rispettivamente nel 63% (23/36) e nel 78% (29/37) nella popolazione pediatrica, nell'81% (13/16) e nell'86% (13/15) nella popolazioni neonatale ed, infine, in 3 pazienti ad esordio presunto perinatale.

In particolare l'arteria cerebrale media è stata la più colpita: nel 78% (29/37) dei casi pediatrici, nel 85% (11/13) dei neonatali, in 3 presunti perintali; secondariamente l'arteria cerebrale anteriore (nel 30% - 11/37 dei pediatrici, nel 15% - 2/13 neonatali); la carotide interna (nel 20% - 8/37, pediatrici e nell'8% - 1/13, dei neonatali) ed infine l'arteria cerebrale posteriore (nel 19% - 7/37 dei pediatrici e nell'8% - 1/13 dei neonatali).

Per quanto concerne le alterazioni parenchimali, nel 66% (28/42) dei pazienti pediatrici e nel 72% (18/25) di quelli neonatali è stato diagnosticato un infarto singolo; nell'83% (36/43) e nell'85% (22/26) la/le lesioni erano unilaterali. La sede sovratentoriale è quella maggiormente colpita e in quest'ambito quella corticale (21/34 nei pediatrici e 23/26 nei neonatali). Lesioni emorragiche si

sono trovate rispettivamente nel 13% (4/31) e nel 28% (8/28) dei casi.

TERAPIA

Il trattamento antitrombotico è stato eseguito in 54 (84%) pazienti pediatrici e 5 (10%) degli acuti neonatali. La figura 16 mostra la percentuale di casi in cui ciascun tipo di terapia antitrombotica è stata somministrata nei due gruppi.

Il 49% (25/51) dei casi pediatrici e il 7% (3/45) dei neonatali è stato sottoposto a terapia anticoagulante e di questa soprattutto EBPM (72% (18/25) nei pediatrici e in 3/3 pazienti neonatali sottoposti a terapia anticoagulante). La terapia antiaggregante è stata somministrata nel 59% (30/51) dei pediatrici e nel 2% (1/45) dei neonati. Infine nessun paziente è stato sottoposto a terapia fibrinolitica (fig 17)

Il 42% (12/28) dei neonati e il 39% (11/28) dei pazienti pediatrici è stato sottoposto a terapia antiepilettica.

In 3 dei 32 pazienti pediatrici, di cui abbiamo informazioni relative alle complicanze del trattamento, è stato riportato un sanguinamento (9%) post terapia anticoagulante.

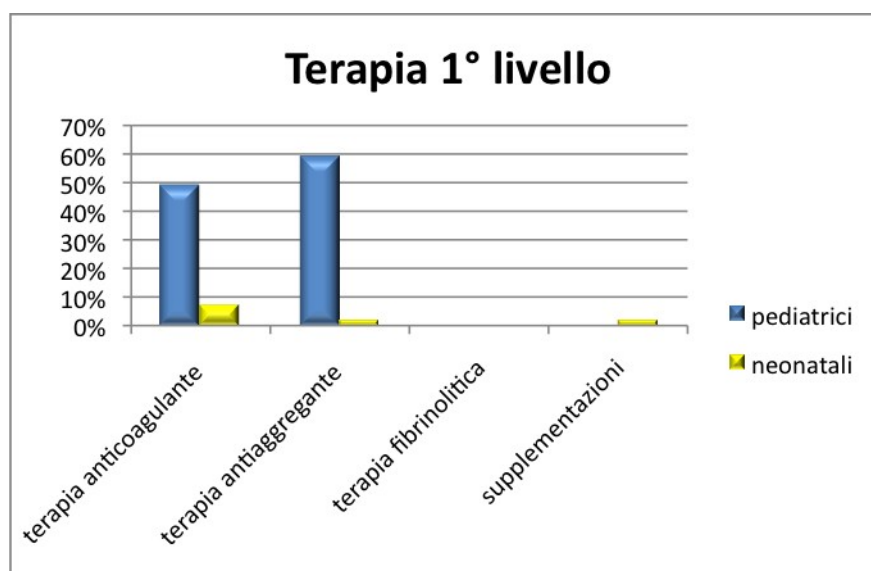


Figura 15

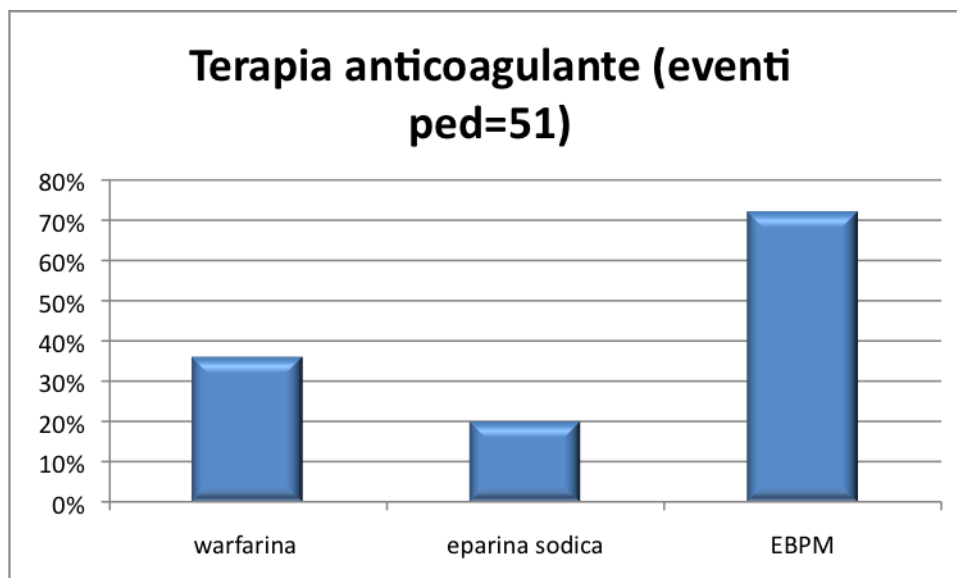


Figura 16

OUTCOME ALLA DIMISSIONE

PEDIATRICI (45/64)

Alla valutazione neurologica alla dimissione 64% dei casi (29/43) hanno riportato esiti, soprattutto di natura sensori motoria: 15/29 a sx (51%) e 21/29 a dx (72%). Altre alterazioni sono state: deficit di produzione del linguaggio nel 45% (13/29), di comprensione del linguaggio nel 38% (11/29) e infine cognitivo-comportamentale nel 45% (13/29). Nessun paziente è deceduto. Due sono state le recidive (2/45, 4%).

In 4 su 30 (13%) si sono verificate ulteriori crisi epilettiche nel corso del ricovero.

ACUTI NEONATALI (38/64)

Nel 52% degli episodi acuti neonatali (20/38) si sono riscontrati esiti neurologici e nel 16% un secondo evento epilettico (5/31). Non si è verificato nessun decesso, né recidiva .

PRESUNTI PERINATALI (4/7)

La totalità dei casi di questo gruppo presenta esiti, 1 su 4 ha avuto ulteriori crisi epilettiche. Non sono stati riportati decessi, né recidive.

ESITI A BREVE TERMINE (FOLLOW-UP A 3 MESI)

Sono state prese in esame le schede relative al follow-up a 3 mesi e a 12 mesi per valutare gli esiti rispettivamente a breve e a lungo termine.

PEDIATRICI (29/64)

Nella popolazione pediatrica il 64% (15/24) riportava esiti neurologici alla valutazione dei 3 mesi, soprattutto emiparesi (nel 66% - 10/15 a sinistra e nel 73% - 11/15 a destra). A seguire sono stati segnalati deficit di produzione del linguaggio (40%, 6/15), e di comprensione del linguaggio (47%, 7/15) e disturbi cognitivo-comportamentali nel 53% (8/15).

ACUTI NEONATALI (23/46)

Esiti neurologici sono stati diagnosticati nel 60% (12/20) degli acuti neonatali al follow-up dei 3 mesi: il 42% (5/12) aveva deficit sensorio motorio a sx, e il 91% a destra. Infine il 50% dei casi mostrava problematiche di natura cognitivo-comportamentale.

PRESUNTI PERINATALI (3/7)

Dei 3 pazienti presunti perinatali giunti al follow-up dei 3 mesi, oltre al noto deficit motorio (sinistro in 2 casi, destro in 1) un paziente presentava deficit di produzione e comprensione del linguaggio e deficit cognitivo-comportamentali.

ESITI A LUNGO TERMINE (FOLLOW-UP A 12 MESI)

PEDIATRICI (17/64)

Nel 69% (11/16) dei casi abbiamo registrato esiti, soprattutto emiparesi (36% a destra e 27% a sinistra). Alterazioni della comprensione e della produzione del linguaggio sono state riscontrate nel 18% degli episodi (2/11) e sempre nel 18% deficit di natura cognitivo-comportamentale. Gli esiti erano lievi in 1/3 (33%) e gravi nel 67% (2/3). Nessun paziente ha avuto nuove crisi epilettiche, né esiti a livello sistemico.

ACUTI PERINATALI (16/46)

Il 50% (6/12) dei casi aveva esiti al follow-up dei 12 mesi. Di questi il 50% aveva un deficit motorio sx, l'83% destro (4/6). Inoltre nel 67% (4/6) degli episodi si sono osservati deficit cognitivo-comportamentali e nel 50% (3/6) disturbi di produzione e comprensione del linguaggio. Nessuna nuova crisi di epilessia, né

esiti sistemici sono stati registrati.

PRESUNTI PERINATALI (1/7)

Un solo paziente presunto perinatale è stato valutato al follow-up dei 12 mesi: persisteva emiparesi dx moderata.

2.2 RECIDIVA

Nell'intero arco di osservazione 6 pazienti, appartenenti unicamente al gruppo dei pediatrici, hanno recidivato (tasso di recidiva 11%).

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE ED EPIDEMIOLOGICHE DEGLI EPISODI DI AIS.

CARATTERISTICHE (n°117 episodi)	Pediatrici (n°64 eventi)	Acuti neonatali (n°46 eventi)	Presunti perinatali (n°7 eventi)
M:F	39/25	33/13	5:2
ETÀ ESORDIO (media, mediana, range)	4,55aa (mediana 2 anni e range tra 41gg e 15 aa)	3,76gg (2gg, 0-28gg)	5,57 mm (6 mm e 4-12 mm).
EZIOLOGIA/ MULTIFATTORIALITÀ	0 FdR=16/62(25%) 1 FdR 24/62 (40%) ≥2FdR 22/62(35%)	0 FdR=18/43 (42%) 1 FdR= 10/43 (23%) ≥2FdR=15/43 (35%)	0 FdR= ¼ (25%) 1 FdR=1/4(25%) ≥ 2FdR =2/4 (50%)
FATTORI DI RISCHIO	Vasculopatia 18/62, 29% Cardiopatie 17/62, 27% Infezioni 17/62, 27% ; Malattie ematologiche 5/62, 8% (4 anemie ferropriva); Malattie autoimmuni 1/62, 2% .	Fattori materni 17/43, 39% : Condizioni legati al periodo pre-perinatale 10/43, 23% Cardiopatie 8/43, 19% Infezioni 7/43, 16% Fattori iatrogeni 5/43, 12% :	Caso 1: psicofarmaci in gravidanza, sepsi, Caso 2: cardiopatia, infezioni, disordini placentari, oligoidramnios, sofferenza fetale, disordini materni.

		Vasculopatie 2/43, 5%	
TROMBOFILIA	45% (17/38) +	40% (13/32) +	33% (1/3) +
PRESENTAZIONE CLINICA	<p>I segni neurologici focali 37/53(70%): 28/37(75%) emiparesi/emiplegia, 9/37(24%) paralisi del VII n.c, 7 afasia (19%).</p> <p>Crisi : 28% (15/53): 7 parziali, 7 generalizzate.</p> <p>Segni neurologici diffusi 25% (13/53): 4 cefalea, 3 diplopia, 5 letargia</p> <p>Febbre:11% (6/53)</p> <p>Vomito:6% (3/53)</p> <p>Nausea: 4% (2/53)</p> <p>Riscontro incidentale: 4%(2/53)</p>	<p>Crisi: 31/42 (74): soprattutto parziali cloniche (19/31,61%).</p> <p>Segni neurologici diffusi (33%): 7 letargia, 5 difficoltà suzione, 4 difficoltà respiratorie, 3 irritabilità, 4 altro.</p> <p>Segni neurologici focali 26% (12/42): 7 emiparesi, 2 iperreflessie, 1 ipotonia e 1 altro.</p> <p>Riscontro incidentale:12% (5/42)</p>	<p>Segni neurologici focali: 100% (5/5): 5 emiparesi.</p>
DIAGNOSI	<p>RMN=82%,</p> <p>TC=61%,</p> <p>AngioRMN=100%,</p> <p>DopplerTSA=32%,</p> <p>Doppler TC= 24%</p> <p>RMN+TC =45%</p>	<p>RMN=92%,</p> <p>Ecocerebrale=80%,</p> <p>TC=26%,</p> <p>AngioRMN =90%</p> <p>Doppler TC=10%</p> <p>RMN+TC =27%</p>	<p>RMN=57%</p> <p>RMN+TC=0%</p>
TERAPIA ANTITROMB.	84% (54/64)	10% (5/47)	0% dei soggetti ha avuto terapia
TERAPIA 1°LIVELLO			
<p>Si tp anticoagulante</p> <p>Tp antiaggregante</p> <p>Tp FibrinolitcTE</p> <p>Supplementazioni</p>	<p>= 49% (25/51)</p> <p>= 59% (30/51)</p> <p>= 0%</p> <p>=0</p>	<p>= 7% (3/45)</p> <p>= 2% (1/45)</p> <p>= 0%</p> <p>=2% (1/45)</p>	

TERAPIA 2°LIVELLO			
Warfarina Eprina sodica EBPM	=36% (9/25) =8% (5/25) =72% (18/25)	=0/3 =1/3 =3/3	
OUTCOME ALLA DIMISSIONE			
<ul style="list-style-type: none"> • Esiti neurologici • Nuove crisi 	=64% =13%	=52% =13%	=100% =25%
ESITI A BREVE TERMINE (f/u 3mm)			
<ul style="list-style-type: none"> • Esiti neurologici • Nuove crisi • Esiti sistemici 	=64% =0%	=60% =0%	=100% =0% =0%
ESITI A LUNGO TERMINE (f/u 12mm)			
<ul style="list-style-type: none"> • Esiti neurologici • Nuove crisi 	=69% =0%	=50% =0%	=100% =0%

Tabella III

3 CEREBRAL SINOVENOUS THROMBOSIS

DATI EPIDEMIOLOGICI

Sono stati inseriti 122 eventi, di cui 82 pediatrici (59 maschi), 37 acuti neonatali (21 maschi) e 3 presunti perinatali. L'età media di esordio è di 7,8 aa (mediana 6,5 aa, range 81m-18aa) nella popolazione pediatrica e di 4,5gg (mediana di 2,00gg, range 0-23gg) in quella degli acuti neonatali.

Le figure 18 e 19 mostrano la distribuzione per età d'esordio nelle due popolazioni: una maggiore frequenza degli eventi si osserva nel periodo prescolare-prima età scolare (2-7aa) per la popolazione pediatrica, mentre è presente un picco d'esordio nei primi 3 giorni di vita per la popolazione di acuti neonatali; si segnala un minimo incremento di incidenza alla terza settimana di vita.

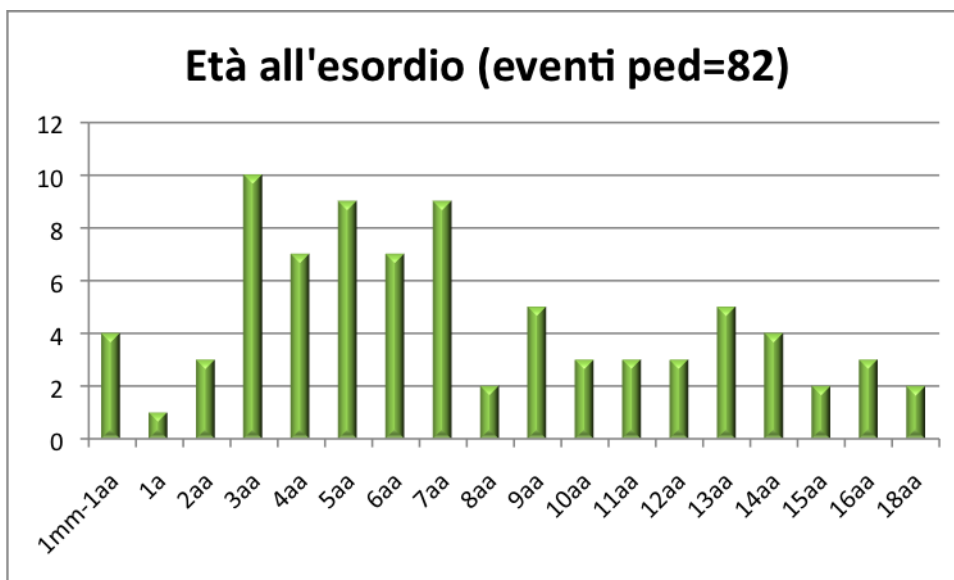


Figura 17

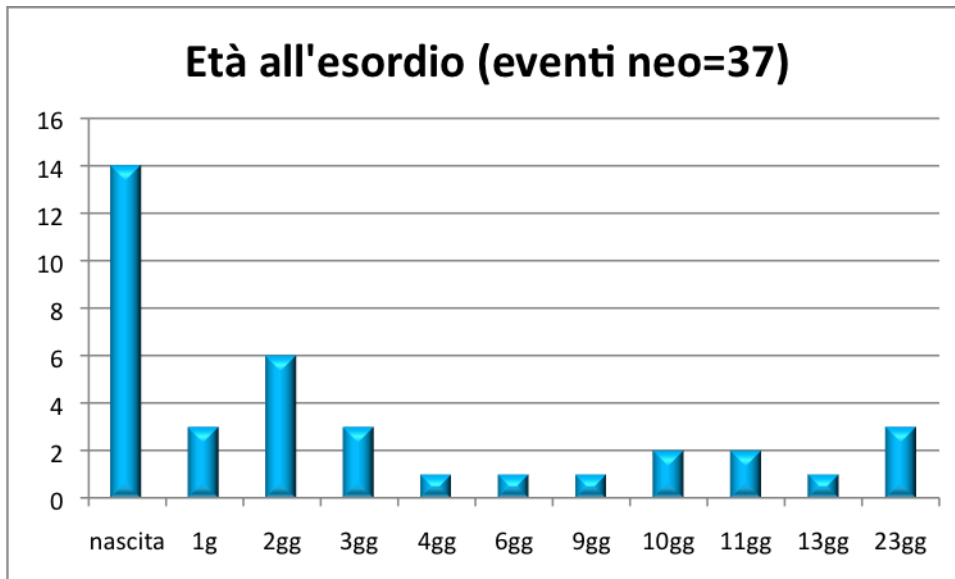


Figura 18

L'oncoematologia è il principale reparto di provenienza dei casi pediatrici di CSVT(46%), la terapia intensiva neonatale per gli acuti neonatali (72%) (figg 20 e 21)

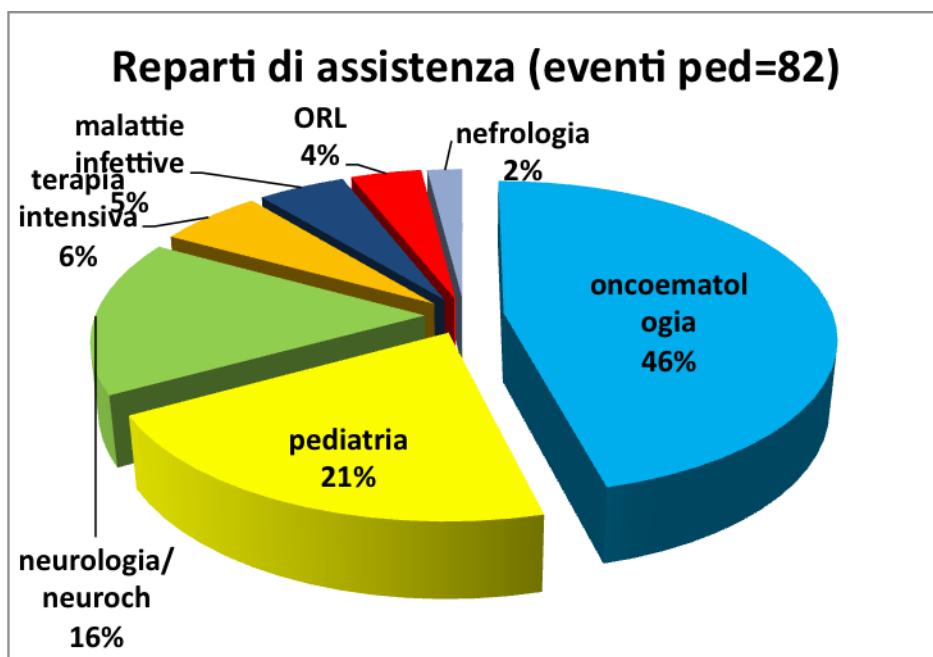


Figura 19

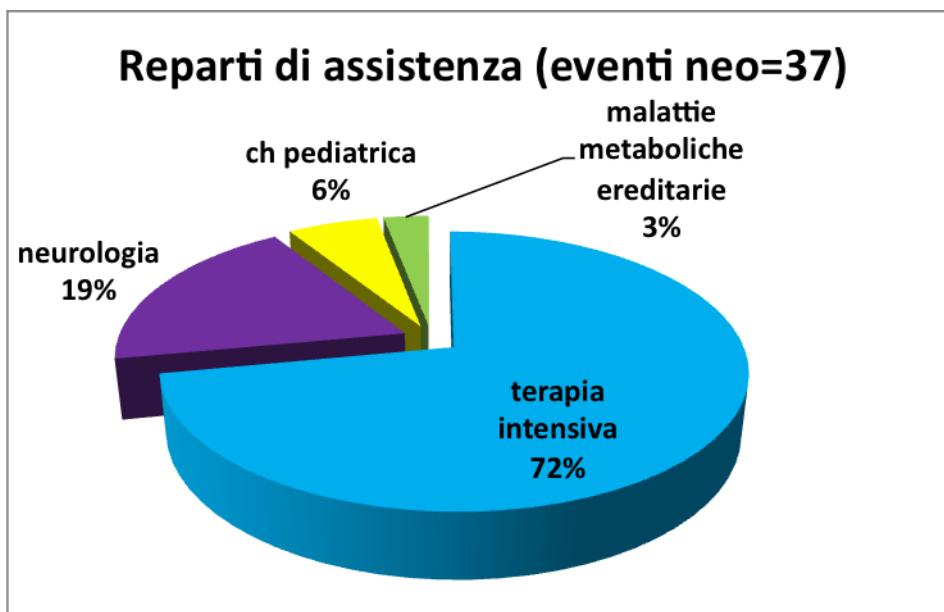


Figura 20

FATTORI DI RISCHIO

PEDIATRICI (81/82)

Il 12% dei casi pediatrici di CSVT era idiopatico, il 46% ha presentato un solo fattore di rischio, mentre nel 42% si è registrata una multifattorialità. I fattori che maggiormente hanno interessato questo sottogruppo sono stati: le infezioni (40%, 32/81), soprattutto quelle del tratto testa-collo (43%, 14/32), le neoplasie (40%, 33/82), soprattutto quelle ematologiche (56%, 19/33) e fattori iatrogeni (38%, 31/82), in particolare il posizionamento di cateteri a livello di vasi centrali (39%) e farmaci (71%) (tabella III e fig. 22)

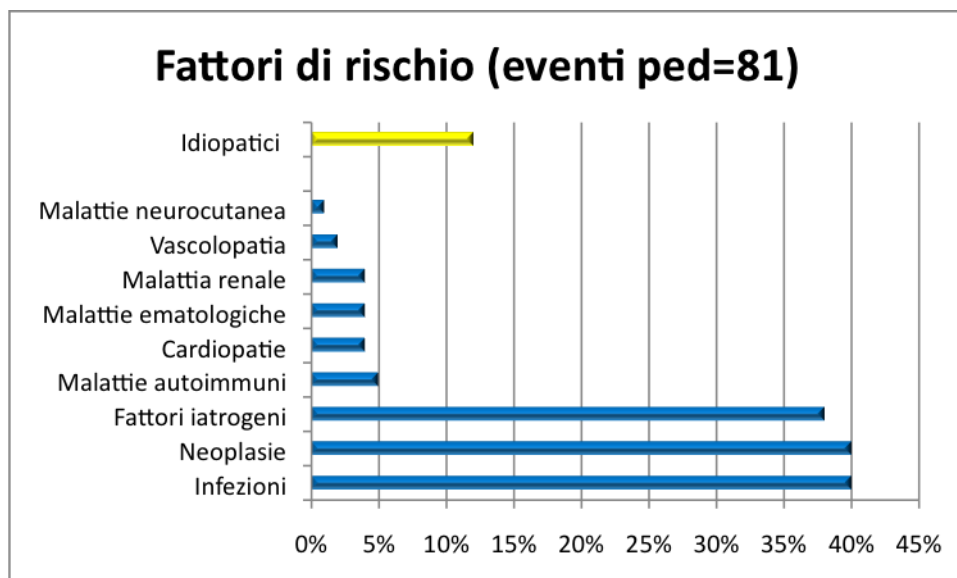


Figura 21

ACUTI NEONATALI (35/37)

Nel 26% (9/35) degli acuti neonatali con CSVT non è stata individuata alcuna causa della trombosi (casi idiomatici), il 23% (8/35) aveva un solo fattore di rischio e la metà (51%) (18/35) ne aveva due o più di due. Similmente all'AIS, anche per questo tipo di trombosi le patologie materne, nella fattispecie infezioni del tratto genito-urinario, preeclampsia e disordini placentari, (60%, 21/35) e le condizioni legati al periodo pre-perinatale (46%, 17/35), soprattutto ventilazione assistita, sono i fattori di rischio più frequenti. (tab V)

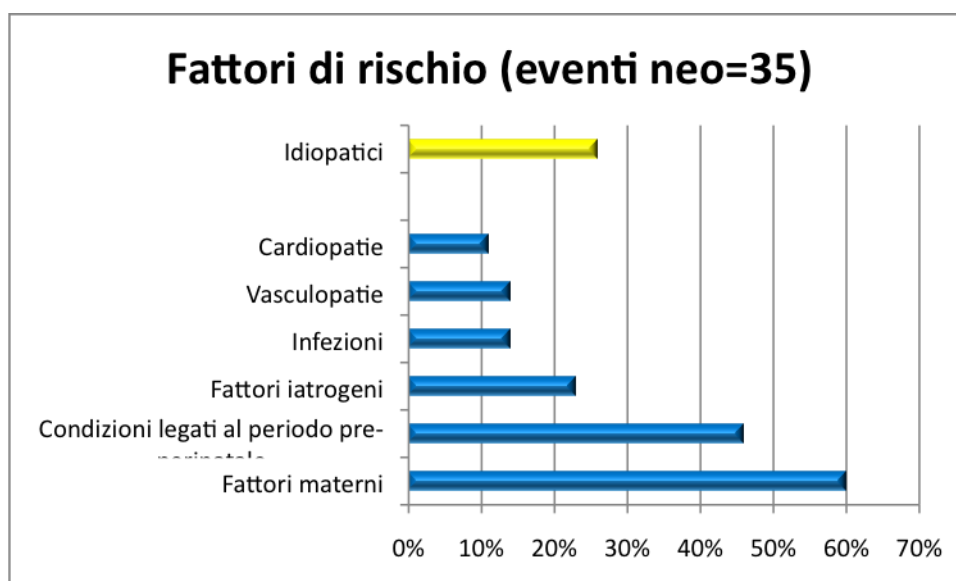


Figura 22

TROMBOFILIA

Il 57% (29/51) dei casi pediatrici e il 17% (4/24) di quelli acuti neonatali sono risultati positivi allo screening ipercoagulativo. La tabella IV mostra la distribuzione dei parametri trombofilici alterati nelle due popolazioni.

FATTORI PROTROMBOTICI	Pediatrici N(%)	Acuti neo N (%)
Fattore V Leiden (G1691A)	5 (10%)	2 (8%)
PT G202010A	4 (8%)	1(4%)
Deficit proteina S	2(4%)	0
Deficit proteina C	1(2%)	0
Deficit AT	0	1(4%)
APLA (Anticorpi anti PL)	2(4%)	0
Aumento Lp(a)	8(16%)	0
Aumento FVIII	10(20%)	1(4%)
Aumento FIX	6(12%)	0
Aumento FXI	5 (10%)	0
Iperomocisteinemia	1(2%)	0

Tabella IV

FAMILIARITÀ

In 13 episodi su 102 (11%) indagati è stata riscontrata familiarità per TE: 4 fra gli acuti neonatali (30%) e 9 fra i pediatrici (70%).

PRESENTAZIONE CLINICA

PEDIATRICI (64/82)

Le manifestazioni cliniche più frequenti in questo gruppo sono stati i segni neurologici diffusi (76%, 49/64) e di questi soprattutto cefalea (76%) e letargia (30%) e vomito (43% (28/64). Nel 32% (21/64) vi era febbre. Infine i segni neurologici focali erano presenti nel 30%, 19/64), soprattutto emiparesi/emiplegia.

ACUTI NEONATALI (34/37)

I segni neurologici diffusi hanno rappresentato la manifestazione d'esordio nel 67% dei casi acuti neonatali e, di questi, soprattutto letargia o iporeattività (41% (14/34) e difficoltà respiratorie o cianosi (32% (11/34). Segnalate crisi nel 59% e segni neurologici focali nel 44%. Il 15% degli eventi è risultato asintomatico (fig 24)

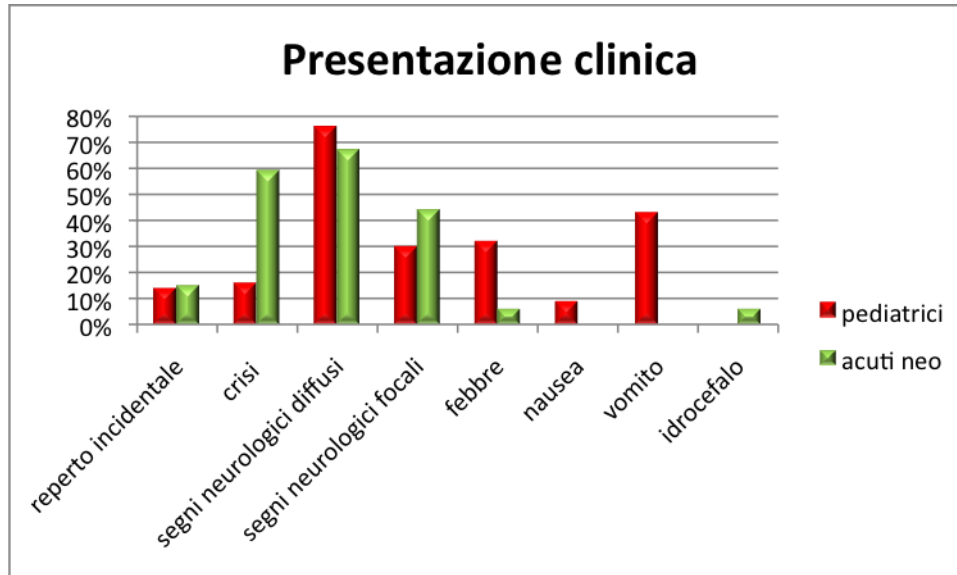


Figura 23

DIAGNOSI

RITARDO DIAGNOSTICO

Come si può apprezzare dalla figura 25 la diagnosi ha subito un ritardo

diagnostico di oltre 24 ore nel 60% (48/79) degli episodi di CSVT pediatrico e nel 56% (21/37) di quelli acuti neonatali, mentre il 9% (7/79) degli eventi pediatrici e l'11% (4/37) di quelli acuti neonatali stati diagnosticati entro le 3 ore.

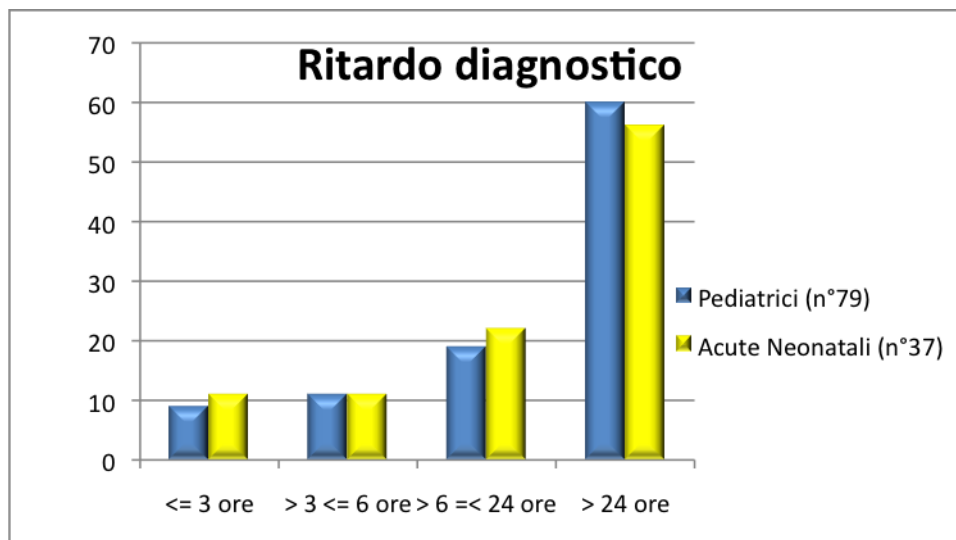


Figura 24

INDAGINI STRUMENTALI

Sia nella popolazione pediatrica, che in quella neonatale l'esame maggiormente utilizzato risulta la risonanza magnetica, rispettivamente nel 86% (55/62) e nel 83% (29/35) dei casi. Similmente l'angio-RM risulta la principale indagine vascolare: pediatrici = 93%, 44/47, acuti neonatali = 100% (25/25). Nel 48% dei casi pediatrici e nel 29% dei neonatali sono state utilizzate sia la TC che la RMN (tab V).

CARATTERISTICHE NEURORADIOLOGICHE

Nel 91% dei pediatrici e nel 90% degli acuti neonatali il sistema venoso superficiale è stato la sede più frequentemente coinvolta nella trombosi, in particolare, il seno sagittale, nel (42% dei pediatrici e nel 37% degli acuti neonatali) e quello trasverso sinistro (40% dei pediatrici e 67% dei neonatali) e destro (49% dei pediatrici e nel 40% degli acuti neo), rappresentano i seni più frequentemente coinvolti. Nei casi di trombosi del sistema venoso profondo, il seno retto è il più coinvolto.

Infarti venosi sono stati osservati nel 18% dei casi del primo gruppo e nel 69% di quelli del secondo gruppo (tab V).

TERAPIA

Nel 95% dei casi pediatrici e nel 38% dei neonatali acuti è stata somministrata terapia anti tromboIcTE. E' stata somministrata prevalentemente terapia anticoagulante (74% dei pediatrici e nel 100% dei neonatali) terapia anticoagulante, soprattutto eparina a basso peso molecolare (88% ped e 83% acuti neo). Non trascurabile è stata l'ammontare degli episodi trattati con altre terapie anti trombotiche, quali proteina C, antitrombina, lepirudina, ecc, (nel 8% dei pediatrici e nel 21% dei neonatali). La percentuale di casi trattati con antiaggreganti è stata del 6% nella popolazione pediatrica (nessun caso neonatale). In due eventi pediatrici (3%) e in uno neonatale (6%) risulta sia stato somministrato t-PA.

Sono state riscontrate complicanze della terapia anti-tromboIcTE nel 7% dei casi pediatrici (2 casi di piastrinopenia da eparina, in un paziente trattato con EBPM e in uno trattato sia con EBPM che con ENF). Nessuna complicanza tra i casi neonatali (fig 26-27).

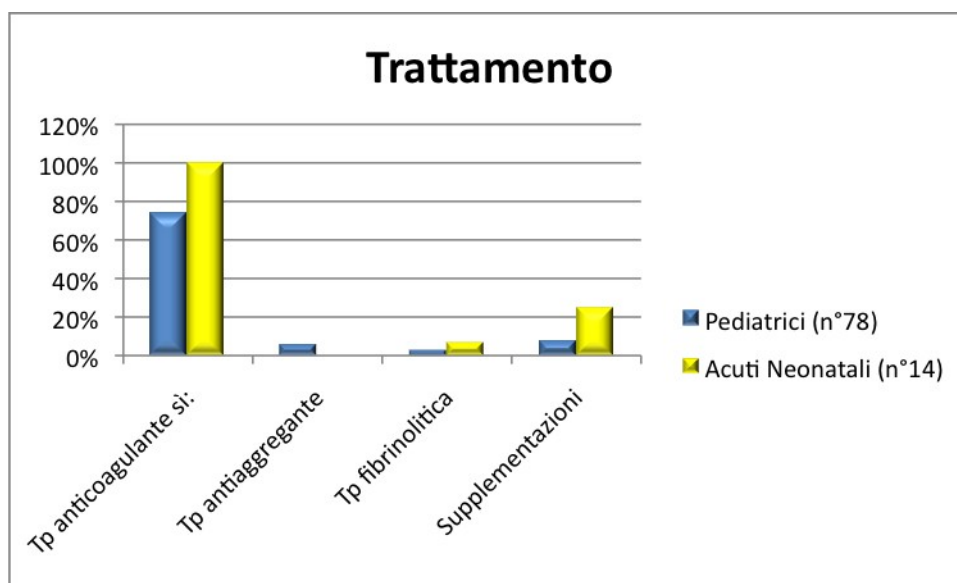


Figura 25

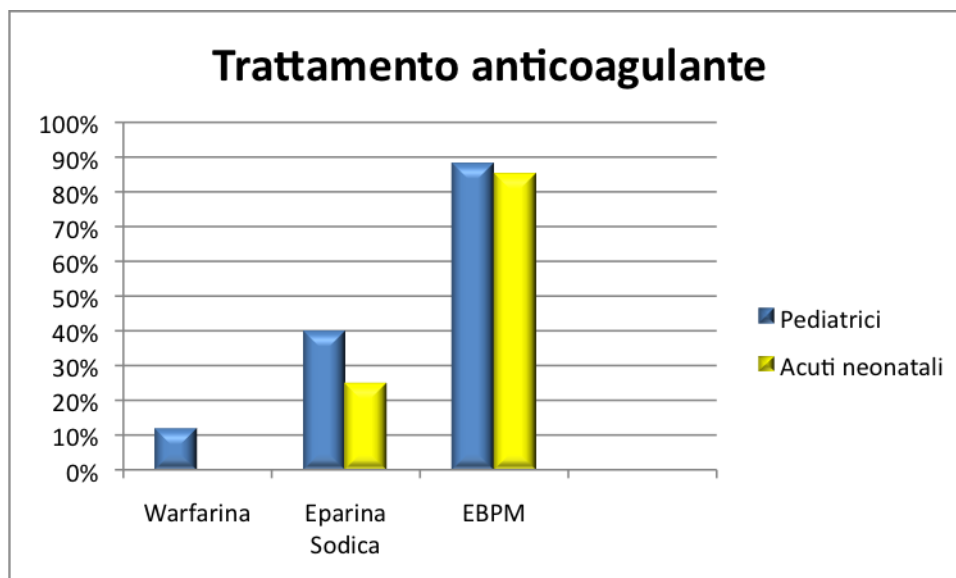


Figura 26

OUTCOME ALLA DIMISSIONE

PEDIATRICI (62/82)

Alla valutazione neurologica alla dimissione il 26% (15/58) dei casi di CSVT pediatrico ha riportato esiti neurologici. Essi sono stati soprattutto di natura sensori-motoria riportati nel 73%, 11/15 casi, sia destra che sinistra, e, in secondo luogo, di tipo cognitivo comportamentale (40%, 6/15). Abbiamo registrato infine deficit di produzione e comprensione del linguaggio, rispettivamente nel 13% e nel 6% dei casi.

Due casi su 62 (3%) sono andati incontro a decesso e nel 26% degli eventi si è verificato un secondo episodio di crisi epilettiche durante il ricovero.

ACUTI NEONATALI (23/37)

Il 48% degli acuti neonatali aveva un outcome neurologico patologico alla dimissione e durante il ricovero nel 45% di questi è comparsa una nuova crisi epilettiche. Nessun decesso è stato registrato in questo gruppo.

3.1 ESITI A BREVE TERMINE (FOLLOW-UP A 3 MESI)

PEDIATRICI (42/82)

Esiti neurologici si sono osservati nel 20% dei 42 pazienti pediatrici (51%) valutati al follow-up dei 3 mesi. Non si è verificata nessuna nuova crisi epilettica ed è stato registrato 1 decesso su 37 (3%).

ACUTI NEONATALI (20/37)

La percentuale di acuti neonatali con esiti al controllo dei 3 mesi è stata del 35%, e nuove crisi sono state osservate nel 13% degli eventi.

3.2 ESITI A LUNGO TERMINE (FOLLOW-UP A 12 MESI)

Sedici casi di CSVT pediatrico sono stati valutati al follow-up dei 12 mesi. Di questi nessuno presentava esiti neurologici. Un solo paziente su 10 ha avuto nuovi episodi convulsivi e uno su 21 è andato incontro a decesso. Registrate due recidive.

Solo un caso acuto neonatale dei 7 valutati al follow-up a 12 mesi ha riportato esiti neurologici, nonché nuove crisi epilettiche.

RECIDIVA

Nell'intero arco di osservazione 4 pazienti (pediatrici) hanno recidivato (tasso di recidiva 5%, 4/78).

3.3 PRESUNTI PERINATALI CSVT (3/122)

Sono stati inseriti 3 episodi di CSVT presunto perinatale (2 maschi). Tutti i casi erano idiopatici; in un caso è stato segnalato un fattore trombofilico (FVL). Tutti e tre si sono presentati con emiplegia/ emiparesi, in un caso associata a crisi parziali. La diagnosi è stata posta con una media di 20 mesi di ritardo (mediana 18mm e range 14mm-27mm) e l'imaging diagnostico è stato la risonanza. Nessun dei 3 è stato sottoposto a terapia anti trombotica e solo in uno è stata consigliata FKT. Solo 2 pazienti sono stati rivalutati a 3 mesi: in entrambi persisteva il deficit motorio e in uno sono state documentate nuove crisi epilettiche.

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE ED EPIDEMIOLOGICHE DEGLI EPISODI CON CSVT.

CARATTERISTICHE (n°117 episodi)	Pediatrici (n°82 eventi)	Acuti neonatali (n°37 eventi)
M:F	59/23	21/16
ETÀ ESORDIO (media, mediana, range)	7,66aa, 6,5 aa, 81m-18aa	4,51gg, 2,00gg, 0-23gg
EZIOLOGIA/ MULTIFATTORIALITÀ <ul style="list-style-type: none"> • 0 FdR • 1 FdR • ≥2FdR 	=12% (10/81) =46% (37/81) =42% (34/81)	=26% (9/35) =23% (8/35) =51% (18/35)
FATTORI DI RISCHIO	<p>Infezioni =32/81, 40%; tratto testa-collo 14/32 (43%)</p> <p>Neoplasie = 33/81 (40%), neoplasie ematologiche 56% 19/33</p> <p>Fattori iatrogeni 31/81 (38%) CVC 12/31 (39%) farmaci 22/31 (71%)</p> <p>Malattie autoimmuni 4/81, 5%.</p> <p>Cardiopatie =3/81, 4%</p> <p>Malattie ematologiche 3/81, 4%</p> <p>Malattia renale =3/81 (4%)</p> <p>Vasculopatia=2/81, 2%</p> <p>Malattie neuro cutanee= 1/81 (1%) (sclerosi tuberosa)</p>	<p>Fattori materni 21/35, 60%: infezioni del tratto genito-urinario (4/6), preclampsia/eclampsia (5/10)</p> <p>Condizioni legati al periodo pre-perinatale 17/35, 46%: intubazione/ventil. assist 53% (9/17)</p> <p>Fattori iatrogeni 8/35, 23%: accesso periferico 75% (6/8)</p> <p>Cardiopatie 4/35, 11%</p> <p>Infezioni 5/35, 14%</p> <p>Vasculopatie 5/35, 14%</p>
TROMBOFILIA	57%(29/51) +	17% (4/24) +
PRESENTAZIONE CLINICA	<p>Segni neurologici diffusi 76% (49/64): cefalea 76% (37/49), letargia 30% (15/49).</p> <p>Vomito: 43% (28/64)</p> <p>Febbre:32% (21/64)</p> <p>I segni neurologici focali 30%</p>	<p>Segni neurologici diffusi (67%) 23/34: letargia/iporeattività 41% (14/34), difficoltà respiratorie/cianosi 32% (11/34)</p> <p>Crisi: 20/34 (59%): soprattutto generalizzate 11/20 (50%).</p> <p>Segni neurologici focali 44%</p>

	<p>(19/64), emiparesi/emiplegia 6/19 (31%), alter. campo visivo 26% (5/19), paralisi nn.cc 21% (4/19)</p> <p>Crisi : 16% (10/64): 3 parziali, 6 generalizzate.</p> <p>Nausea: 9% (6/64)</p> <p>Riscontro incidentale: 14% (9/64)</p>	<p>(15/34): ipotonia 53% (8/15), ipertonia/iperreflessia 40% (6/15).</p> <p>Febbre 6% (2/34)</p> <p>Idrocefalo 6% (2/34)</p> <p>Riscontro incidentale:15% (5/34)</p>
DIAGNOSI	<p>RMN=86%(55/62),</p> <p>TC=61%,(38/62)</p> <p>AngioRMN=93%, (44/47)</p> <p>AngioTC= 9% (4/47)</p> <p>Doppler TC= 6% (3/47)</p> <p>RMN+TC = 48% (30/62)</p>	<p>RMN= 83%(29/35)</p> <p>Ecocerebrale= 77% (27/35)</p> <p>TC=31% (11/35)</p> <p>AngioRMN =100% (25/25)</p> <p>Doppler TC= 4%(1/25)</p> <p>RMN+TC = 29% (10/35)</p>
SEDE DELLA TROMBOSI		
<ul style="list-style-type: none"> • Superficiale <ul style="list-style-type: none"> – Seno sagittale – Seno trasverso (sx e dx) – Seno sigmoidale (sx/dx) – Giugulare int (sx/dx) • Profondo: <ul style="list-style-type: none"> – Seno retto – Seno sagittale inferior – Vena di galeno – Vena cerebr int (sx/dx) – Vene midollari 	<p>=91% (57/62)</p> <p>=42% (24/57)</p> <p>=40% (23/57), 49% (28/57)</p> <p>=21% (12/57), 30%(17/57)</p> <p>=16 % (9/57), 23% (13/57)</p> <p>=19% (12/62)</p> <p>=83% (10/12)</p> <p>=33% (4/12)</p> <p>=0%</p> <p>=0%</p> <p>=0%</p>	<p>=90% (27/30)</p> <p>=37% (10/27)</p> <p>=67% (18/27), 40% (11/27)</p> <p>=11% (3/27), 4% (1/27)</p> <p>= 11% (3/27), 4% (1/27)</p> <p>=37% (11/30)</p> <p>= 55%(6/11)</p> <p>= 27%(3/11)</p> <p>=27%(3/11)</p> <p>= 9%(1/11), 9%(1/11)</p> <p>=45% (5/11)</p>
INFARTO Si	<p>=18% (11/62): singolo 36% (4/11), multiplo 64% (7/11)//unilat 54% (6/11), bilat 45% (5/11)</p>	<p>69% (20/29): singolo 41% (7/17), multiplo 53% (9/17)//unilat 72% (10/14), bilat 28% (4/14)</p>
TERAPIA ANTITROMB	<p>= 95% (78/82)</p>	<p>=38% (14/37)</p>
TERAPIA		
<ul style="list-style-type: none"> • Tp anticoagulante: <ul style="list-style-type: none"> – Coumadin – UFH – LWMH • Tp antiaggregante • Tp fibrinolitcTE • Altri trattamenti antitromb. <p>Complicanze</p>	<p>= 74% (58/78)</p> <p>=12% (7/58)</p> <p>= 40% (23/58)</p> <p>= 88% (51/58)</p> <p>= 6% (5/78)</p> <p>= 3% (2/78)</p> <p>=8% (6/78)</p> <p>= 7% (3/44)</p>	<p>=100% (12/12)</p> <p>= 0%</p> <p>= 25% (3/12)</p> <p>= 83% (10/12)</p> <p>=0%</p> <p>= 7% (1/12)</p> <p>= 25% (3/12)</p> <p>= 0</p>

OUTCOME ALLA DIMISSIONE <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti neurologici • Nuove crisi epilettiche • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> = 3% (2/62) = 26% (15/58) = 5% (2/37) = 8% (4/53) 	<ul style="list-style-type: none"> = 0% = 48% (11/23) = 45% (9/20) = 13% (3/24)
ESITI A BREVE TERMINE (f/u 3mm) <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti neurologici • Nuove crisi epilettiche • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> = 3% (1/37) = 20% (7/35) = 0% = 13% (4/32) 	<ul style="list-style-type: none"> = 0% = 35% (6/17) = 13% (2/15) = 7% (1/15)
ESITI A LUNGO TERMINE (f/u 12mm) <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti neurologici • Nuove crisi epilettiche • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> = 1/21 = 0/16 = 1/10 = 1/16 	<ul style="list-style-type: none"> = 0 = 1/7 = 1/7 = 0

Tabella V

4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO SISTEMICO

DATI EPIDEMIOLOGICI

Con 80 eventi il tromboembolismo venoso sistemico rappresenta la terza categoria di TE in ordine di numerosità e conta 56 episodi pediatrici (M=28), 18 acuti neonatali (M=12) e 6 presunti perinatali (M=4).

Nei 3 gruppi la media dell'età di esordio è stata rispettivamente di 7,9 aa, nella prima (mediana 9,0 aa e range tra 1 mese e 18 anni), di 11,1 gg, nella seconda (mediana di 7,5gg, range 0-28gg) e di 4,3 aa, nella terza (mediana 4,3 aa, range 29 gg-11 aa).

Nelle figure 28 e 29 è possibile osservare la distribuzione della popolazione pediatrica e di quella degli acuti neonatali in base all'età di esordio: si nota che nella popolazione pediatrica si ha un picco nei primi due anni di vita e nel periodo puberale (12-15aa), mentre nella seconda uno alla nascita e nel primo giorno di vita.

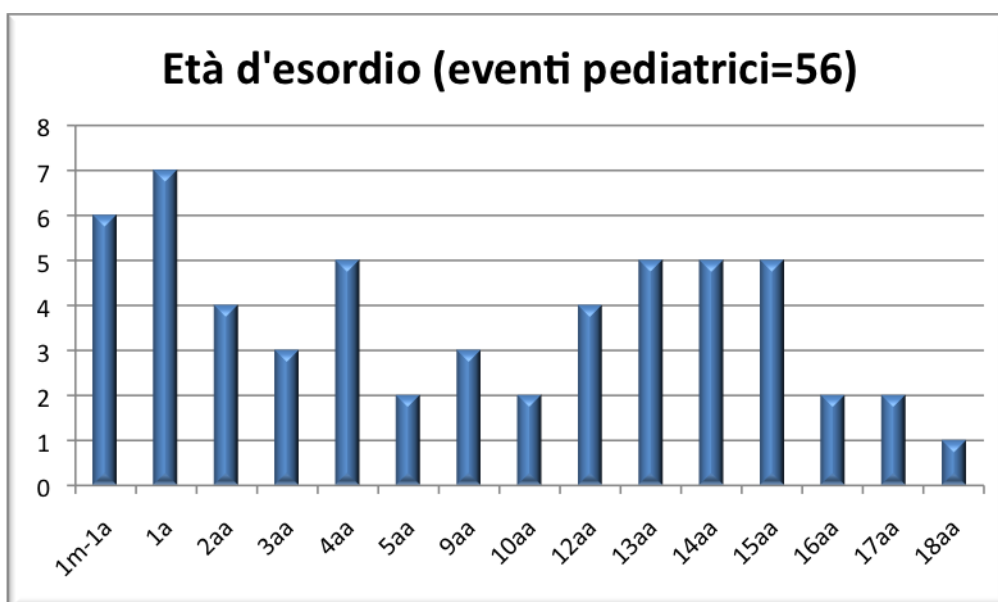


Figura 27

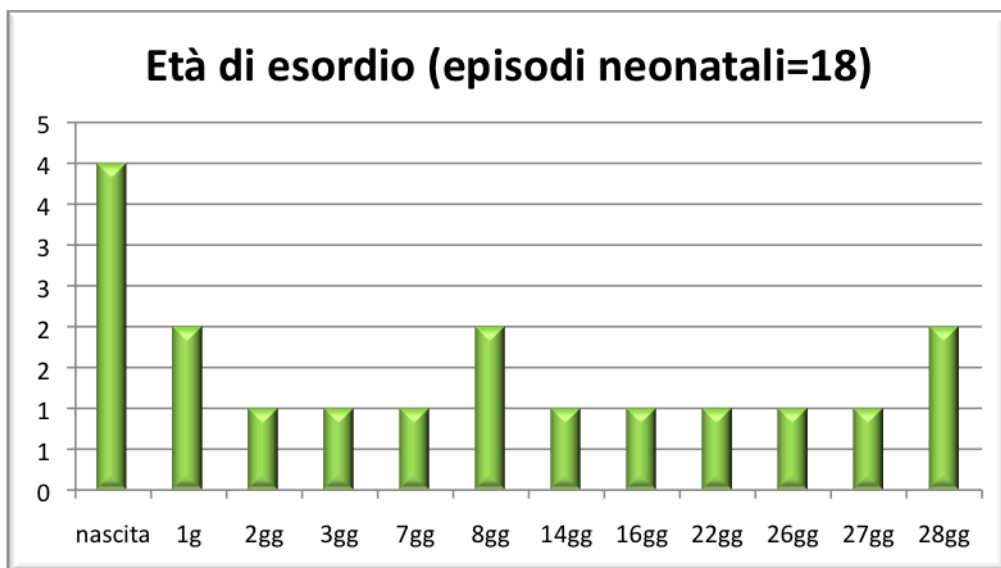


Figura 28

I casi pediatrici hanno ricevuto assistenza soprattutto presso reparti di pediatria generale (31%), di oncoematologia (31%) e di terapia intensiva (11%) (vedi figura 28), quelli acuti neonatali soprattutto in terapie intensive neonatali (82%) e, infine, i 6 pazienti con SVTE presunta perinatale sono stati ricoverati maggiormente nei reparti di rianimazione (2/6) e gastroenterologia (2/6). (fig 30)

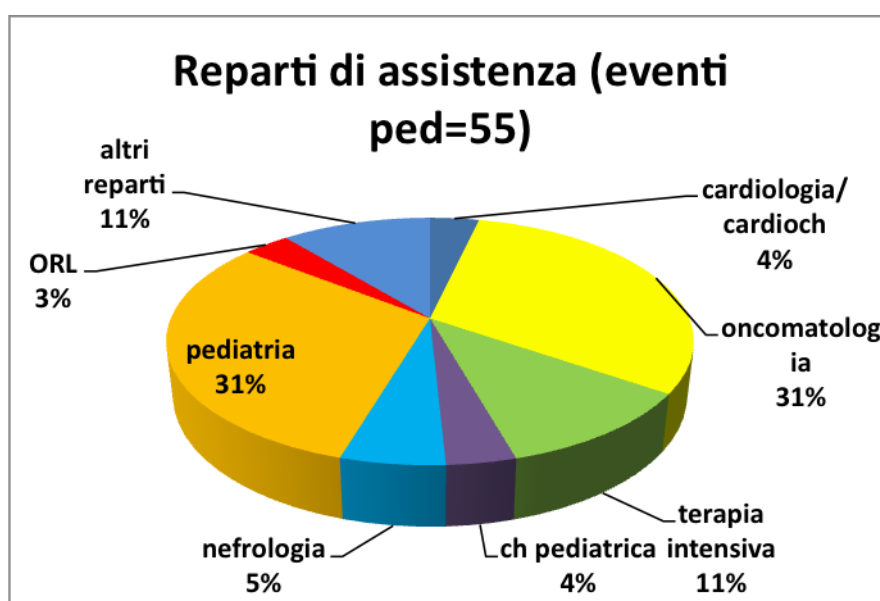


Figura 29

FATTORI DI RISCHIO

Il 4% (2/54) dei casi pediatrici, il 12% (2/17) di quelli acuti neonatali e 3 pazienti sui 6 presunti sono risultati idiopatici. Un solo fattore di rischio è stato individuato nel 33% della prima popolazione, nel 41% della seconda e nella metà dei presunti, mentre nei rimanenti si è riscontrata una multifattorialità.

PEDIATRICO (54/56)

I fattori di rischio più comuni sono stati quelli iatrogeni, (63%, 34/54), ed in particolar modo il cateterismo dei vasi centrali, riscontrato nel 42% degli eventi (42/54), i farmaci nel 13% (13/54), soprattutto asparaginasi (46%, 6/13), steroidi (54%, 7/13) e chemioterapici (38%, 5/13), ed, infine, interventi chirurgici (30%, 16/54).

Le infezioni, soprattutto del tratto testa-collo e gli ascessi, sono stati individuati nel 35% dei casi e neoplasie nel 26% (soprattutto ematologiche 71% (10/14)) (fig31).

ACUTI NEONATALI (17/18)

Condizioni legate al periodo pre-perinatale e fattori materni, presenti rispettivamente nel 53% e nel 47% degli episodi di SVTE neonatale, sono risultati, come già osservato per anche l'AIS e la CSVT, quelli più frequenti. Non trascurabile è l'entità dei fattori iatrogeni, in particolar modo, il cateterismo dei vasi centrali, e delle infezioni, presenti entrambi nel 30% dei casi (fig 32)

PRESUNTI PERINATALI (6/6)

Sono state individuate, come agenti eziologici, infezioni in due pazienti presunti perinatali e IUGR (intrauterin growth retardation) alla nascita nel terzo.

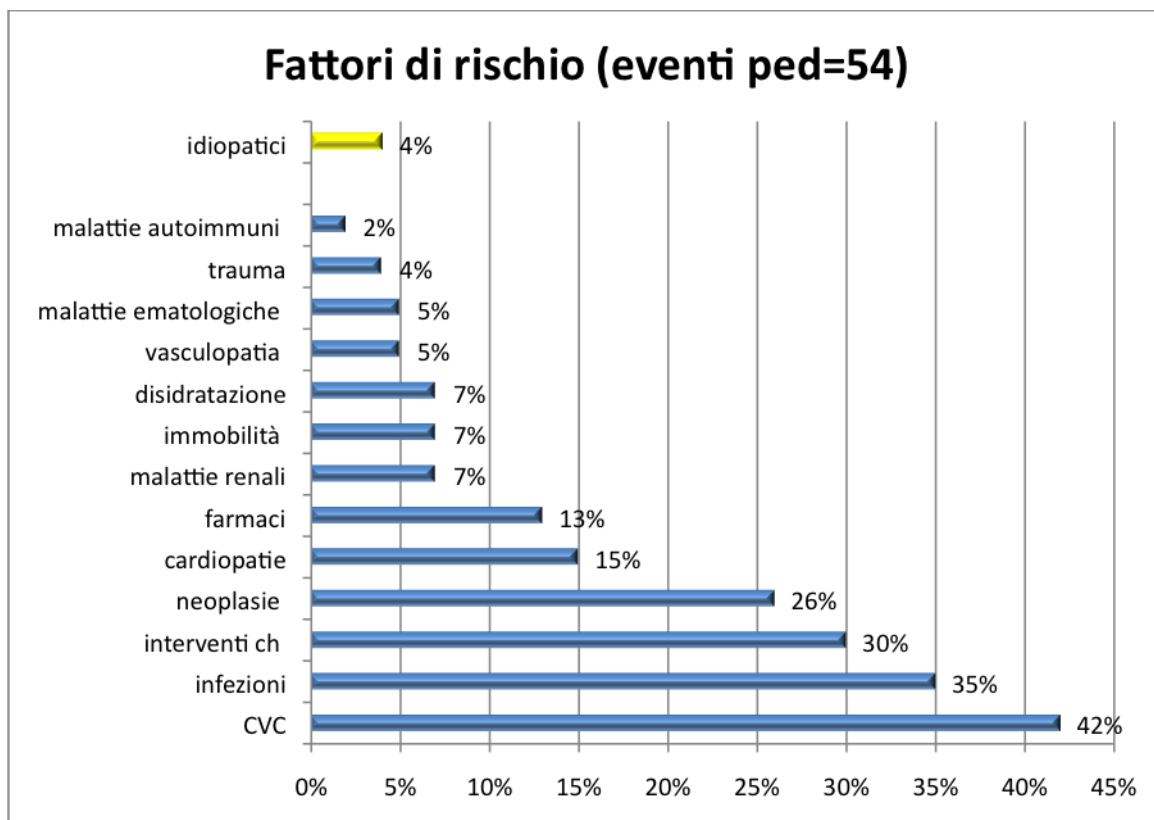


Figura 30

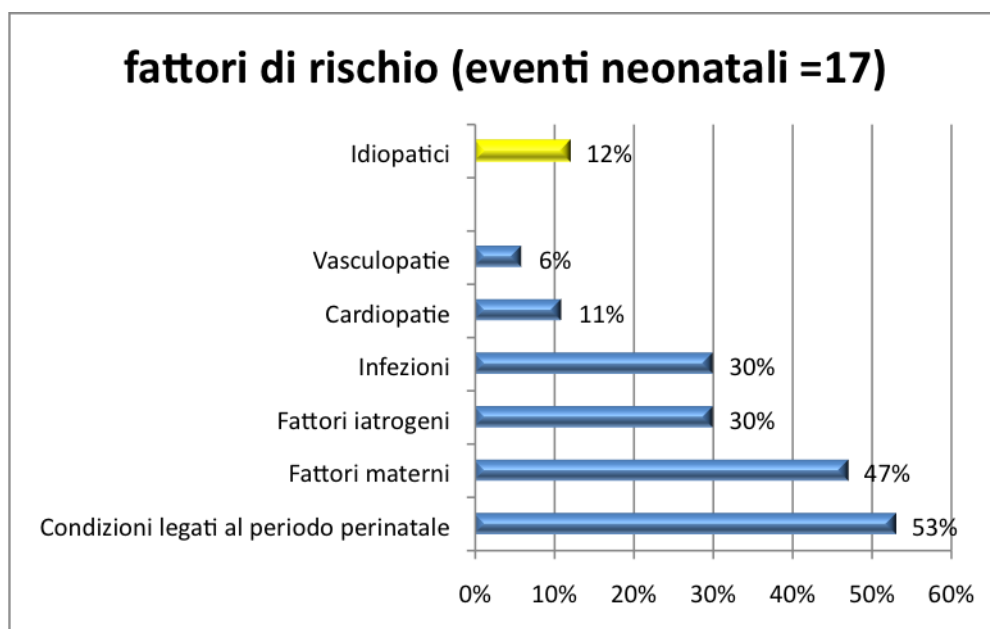


Figura 31

TROMBOFILIA

Il 56% dei casi pediatrici, il 44% di quelli acuti neonatali e la metà dei presunti è risultata positiva allo screening ipercoagulativo. Nella tabella di seguito è riportata

la frequenza dei parametri alterati nelle 3 popolazioni (Tab VI)

FATTORI PROTROMBOTICI	Pediatrici N (%)	Acuti neo N(%)	Pperi Neo N(%)
FV Leiden (FV G1691A)	2 (10%)	2(50%)	0
FII G202010A	1(5%)	0	0
Deficit proteina S	2 (10%)	0	0
Deficit proteina C	3(16%)	1(25%)	0
Deficit AT	0	1 (25%)	3(50%)
APLA (Anticorpi anti PL)	3(16%)	0	0
Aumento Lp(a)	5(26%)	0	0
Aumento FVIII	2(12%)	0	0
Aumento FIX	0	0	0
Aumento FXI	0	0	0
Iperomocisteinemia	2(12%)	0	0

TabellaVI

PRESENTAZIONE CLINICA

Nel 10% dei casi pediatrici e nel 9% di quelli acuti neonatali la trombosi venosa è risultata un reperto incidentale.

Nella prima popolazione la clinica della SVTE è stata caratterizzata soprattutto da edema, presente nel 74% dei casi analizzati, dolore, nel 57%, e cianosi, nel 38%. Discromie della cute e vomito sono state la manifestazioni di esordio in 3 pazienti acuti neonatali, mentre in due si è osservato vomito e irritabilità. Infine l'ipertensione portale è stata il sintomo più frequente nella popolazione di presunti, essendo presente in 3 su 4 pazienti (fig 33)

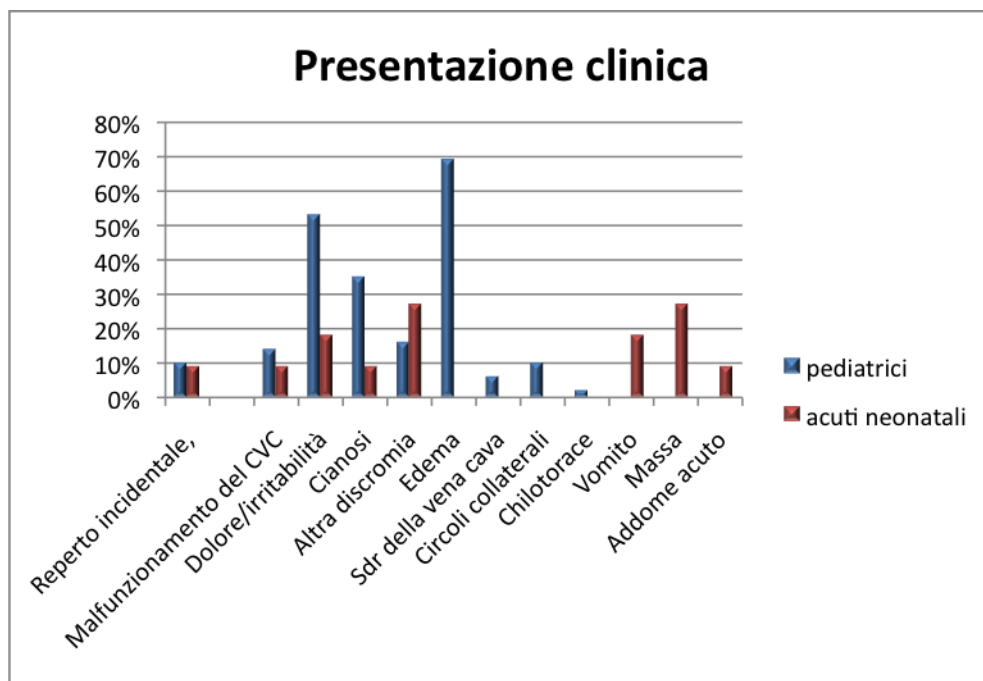


Figura 32

DIAGNOSI

Come si nota dalla figura 34 la diagnosi è stata posta con un ritardo di oltre 24 ore in oltre il 40% degli episodi pediatrici e nel 30% di quelli acuti neonatali.

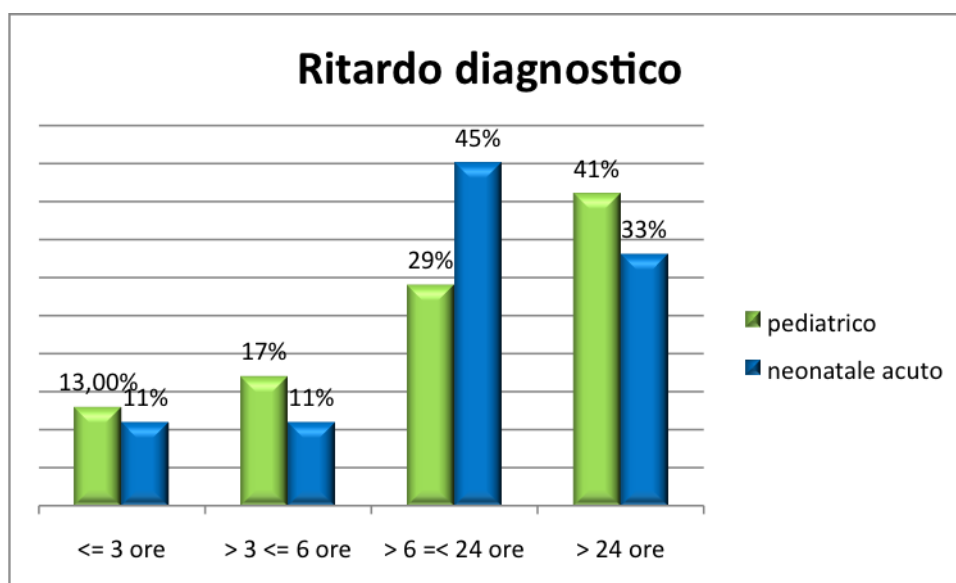


Figura 33

Gli esami strumentali maggiormente utilizzati sono stati l'ecocolordoppler (nel

92% dei pediatrici, nel 58% degli acuti neonatali e in 2 su 4 presunti), l'ecografia addominale (nel 20% degli eventi della prima popolazione, nel 92% di quelli della seconda e in 3 presunti su 4) e l'ecocardiogramma utilizzato in quasi la metà dei casi pediatrici (49%) , tre quarti di quelli acuti neonatali e in 1 paziente su 4 dei presunti.

Mentre nella prima popolazione le sedi più colpite dalla trombosi sono state il sistema venoso superficiale, (42% dei casi), soprattutto la giugulare di destra e sinistra, e quello profondo inferiore prossimale (28%), in particolare la vena femorale (a destra, nel 48%, e a sinistra, nel 42% dei casi), il sistema venoso splancnico, in particolare, la vena porta e ranale, è stata il distretto maggiormente coinvolto nella SVTE neonatale (presunti ed acuti).

TERAPIA

Il 96% degli episodi pediatrici e l'83% di quelli acuti neonatali sono stati sottoposti a terapia antitrombotica. Gli anticoagulanti sono di gran lunga i farmaci più utilizzati (96% dei pediatrici e 9 su 9 acuti neonatali). In particolare, nella popolazione pediatrica sono state usate soprattutto la warfarina (20%) e l'eparina a basso peso molecolare (96%) e quest'ultima in 9 casi neonatali acuti su 9.

Non trascurabile è la percentuale dei casi di entrambi le popolazioni a cui sono stati somministrati altri trattamenti anti trombotici, quali proteina C, antitrombina, lepirudina, ecc. (vedi figura 35)

Complicanze della terapia, quali sanguinamenti maggiori e piastrinopenia da eparina, sono state registrate in 2 casi su 36 della popolazione pediatrica (6%) e in uno su 7 di quella degli acuti neonatali. Nel gruppo dei presunti perinatali non è stata segnalata alcuna complicanza.

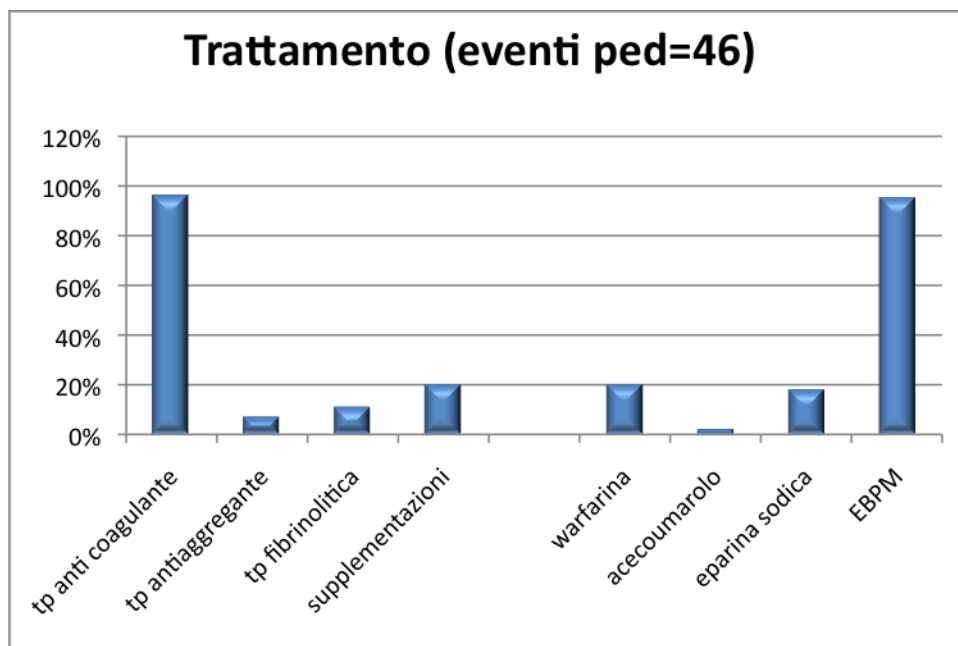


Figura 34

Primo livello di trattamento

Secondo livello di trattamento

OUTCOME ALLA DIMISSIONE

Sono stati registrati esiti sistemici nel 26% (10/38) degli episodi pediatrici, in 4 pazienti su 9 acuti neonatali e in 3 su 4 presunti perinatali.

In 6 casi pediatrici su dieci è stata riportata una sindrome post-flebitica e in 2 su 6 una perdita dell'accesso vascolare. Quest'ultima è stata riscontrata anche in 4 episodi acuti neonatali su 9 e, sempre in questo gruppo, è stata segnalata, in due pazienti, un'ipoplasia renale alla dimissione. Infine in 3 presunti perinatali su 4 gli esiti sistemici individuati sono stati: sindrome post-flebica, splenomegalia, piastrinopenia e ipertensione portale con varici esofagee.

ESITI A BREVE TERMINE (FOLLOW-UP A 3 MESI)

Cinque casi pediatrici su 18 valutati al follow-up dei 3 mesi hanno riportato esiti sistemici, in 3 dei quali è stata riscontrata una sindrome post-flebitica e in uno un'asimmetria di crescita degli arti. Dei 3 pazienti presunti perinatali 2 hanno riportato esiti sistemici, uno dei quali ha sviluppato una sindrome post-flebitica.

ESITI A LUNGO TERMINE (FOLLOW-UP A 12 MESI)

Degli 11 pazienti pediatrici valutati al follow-up dei 12 mesi, un paziente è andato incontro a decesso e in 2 su 7 presentavano esiti sistemici, sindrome post-embolica, in un caso, e asimmetria della crescita degli arti, nell'altro.

Il paziente con ipoplasia del rene destro alla dimissione, appartenente al gruppo degli acuti neonatali ad un anno di distanza dall'esordio presentava invariata l'alterazione renale.

Infine 1 dei due pazienti presunti perinatali valutati al controllo dei 12 mesi ha riportato esiti sistemici non meglio specificati.

RECIDIVE

Un solo paziente, appartenente al gruppo dei pediatrici, ha recidivato (1/55, 2%).

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE ED EPIDEMIOLOGICHE DEGLI EPISODI CON SVTE.

CARATTERISTICHE (n° episodi)	Pediatrici (n°56 eventi)	Acuti neonatali (n°18 eventi)	Presunti neonatali (n° 6 eventi)
M:F	28/28	12/6	4/2
ETÀ ESORDIO (media, mediana, range)	7,9aa, 9,0 aa, 1m-18aa	11,1gg, 7,5gg, 0-28gg	4,3aa,3aa,0-11aa
EZIOLOGIA/ MULTIFATTORIALITÀ			
• 0 FdR	= 4% (2/54)	=12% (2/17)	=3/6
• 1 FdR	= 33% (18/54)	=41% (7/17)	=3/6
• ≥2FdR	= 63% (34/54)	=47% (8/17)	
FATTORI DI RISCHIO	Fattori iatrogeni: 34/54 (63%) – CVC 42/54 (42%) – farmaci 13/54 (13%) – interventi ch 16/54 (30%)	Condizioni legati al periodo pre-perinatale 9/17, 53% Fattori materni 8/17, 47%	Infezioni 2/6 IUGR 1/6

	<p>Infezioni =19/54, 35%; tratto testa-collo 3/14 (21%), ascesso 5/14 (36%)</p> <p>Neoplasie = 14/54 (26%), neoplasie ematologiche 71% (10/14)</p> <p>Cardiopatie =8/54, 15%</p> <p>Malattia renale =4/54 (7%)</p> <p>Immobilità 7% (4/54)</p> <p>Disidratazione= 7/54 (7%)</p> <p>Malattie ematologiche 3/54, 5%</p> <p>Malattie autoimmuni 1/54, 2%.</p> <p>Vasculopatia=3/54, 5%</p> <p>Trauma 2/54 (4%)</p>	<p>Fattori iatrogeni 5/17, 30%: cateterismo vasi centrali (4/5)</p> <p>Infezioni 5/17, 30%</p> <p>Cardiopatie 4/35, 11%</p> <p>Vasculopatie 1/17, 6%</p>	
TROMBOFILIA	56%(19/34) +	44% (4/9) +	+ 3/6
EMBOLIA POLMONARE	4% (2/53)	0 % (0/10)	0 (0/3)
PRESENTAZIONE CLINICA			
– Reperto incidentale,	=10% (5/51)	=9% (1/11)	=0
– Malfunzionamento del CVC	=14% (7/51)	=9% (1/11)	=0
– Dolore/irritabilità	= 53% (27/51)	=18% (2/11)	=1/4
– Cianosi	= 35% (18/51)	= 9% (1/11)	=1/4
– Altra discromia	=16% (8/51)	=27% (3/11)	
– Edema	=69% (35/51)		
– Sdr della vena cava	=6% (3/51)		
– Circoli collaterali	=10% (5/51)		=1/4
– Chilotorace	=2% (1/51)		
– Vomito	=0%	=18% (2/11)	
– Massa	=0%	=27% (3/11)	
– Addome acuto	=0%	=9% (1/11)	
– Ipteren portale			=3/4
DIAGNOSI:			
– Ecocolordoppler	=92% (47/51)	=58% (7/12)	=2/4
– Ecografia addominale	=20% (10/51)	=92% (11/12)	=3/4
– RX	=2% (1/51)	=8% (1/12)	
– RMN	=2% (1/51)	= 25% (3/12)	=1/4

<ul style="list-style-type: none"> - TC - angioRM - angioTC - Ecocardiogramma 	<ul style="list-style-type: none"> =20% (10/51) =7% (4/51) =15% (8/51) =49% (25/51) 	<ul style="list-style-type: none"> =8% (1/12) =0% =17% (2/12) =75% (9/12) 	<ul style="list-style-type: none"> =1/4 =1/4
SEDE DELLA TROMBOSI <ul style="list-style-type: none"> - Sist venoso profondo sup <ul style="list-style-type: none"> • VCS • Vv aninime (dx, sx) • Vv giugulare (dx, sx) • Vv succlavia (dx, sx) - Sist.venoso prof inf- prox <ul style="list-style-type: none"> - VCI - Vv iliaca esterna (dx, sx) - Vv femorale (dx,sx) - Vv poplitea (dx,sx) - Sist venoso prof.inf- distale - Sist venoso inferiore superf. - Sistema venoso splancnico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vena renale ▪ Vena porta 	<ul style="list-style-type: none"> =42% (21/50) =19% (4/21) =19% (4/21) 14% (3/21) =33%(7/21) 28%(6/21) =28%(6/21), 0 =28% (24/50) =16% (4/24) =25% (6/24), 33%(8/24) =48% (11/24) 42%(10/24) =30% (7/24) =0% =12% (6/50) =0% 	<ul style="list-style-type: none"> =1/12 =6/12 =0% =8% (1/12) =66% (8/12) =5/8 =2/8 	<ul style="list-style-type: none"> =1/4 =3/4 =3/3
TERAPIA ANTI TROMB	96% (54/56)	83% (15/18)	
TERAPIA <ul style="list-style-type: none"> • Tp anticoagulante: <ul style="list-style-type: none"> - Coumadin - Acenocumarolo - UFH - LMWH • Tp antiaggregante • Tp fibrinolitcTE • Supplementazioni <p>Complicanze no</p>	<ul style="list-style-type: none"> =96% (44/46) =20% (9/44) =2%(1/44) =18% (8/44) =95% (42/44) =7% (3/46) =11% (5/46) =20% (9/46) =6% (2/36) 	<ul style="list-style-type: none"> =100% (9/9) =0% =0% =7% (1/9) =100% (9/9) =11% (1/9) =0% =44% (4/9) =6/7 	<ul style="list-style-type: none"> =50% (3/6) 1 caso=EBPM 1 caso=AT =0
OUTCOME DIMISSIONE <p style="text-align: right;">ALLA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> =0 = 26% (10/38) 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =4/9 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =3/4
ESITI A BREVE TERMINE (f/u 3mm) <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =5/18 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =1/2 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =2/3
ESITI A LUNGO TERMINE (f/u 12mm) <ul style="list-style-type: none"> • Decesso • Esiti sistemici 	<ul style="list-style-type: none"> =1/11 =2/7 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =1/2 	<ul style="list-style-type: none"> =0 =1/2

Tabella VII.**Analisi statistica:**

A causa della incompleta compilazione delle sezioni, in particolare della scarsa compilazione delle sezioni di follow up, non è stato possibile procedere all'esecuzione della valutazione dell'eventuale associazione tra le variabili indipendenti e l'outcome clinico a breve e lungo termine.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il RITI ha permesso di raccogliere le informazioni di oltre 350 eventi TE in poco più di un anno di attività ufficiale. Questo lavoro conferma l'utilità clinica di condurre studi nazionali multicentrici, che consentano di raccogliere in un periodo di tempo limitato informazioni su un ampio numero di pazienti affetti da una particolare patologia, il cui studio sarebbe altrimenti difficile. Le esperienze dei paesi esteri che prima dell'Italia hanno intrapreso questa strada, e a cui RITI si è ispirato, sono ulteriori esempi in tal senso. L'IPSS, lo studio internazionale sullo stroke pediatrico, e gli altri registri sul TE pediatrico condotti per esempio in Germania, Svizzera, Olanda e Argentina, nonché il più recente database informatizzato degli ospedali pediatrici nordamericani hanno permesso di raggiungere gran parte delle conoscenze oggi disponibili.

Il RITI è il primo registro dedicato alla patologia TE pediatrica in tutte le sue forme, sia cerebrale che sistemica, sia venosa che arteriosa ed è il primo studio a fornire informazioni rilevanti sul TE pediatrico in Italia.

Dall'analisi dei dati inseriti emerge che il RITI ha avuto una buona risposta da parte di pediatri e neonatologi, come si evince dal progressivo aumento dei medici iscritti al registro e che hanno inserito i dati dei propri pazienti.

Va premesso che sebbene nel RITI siano rappresentati centri pediatrici distribuiti su 18 regioni italiane, al momento più della metà (56%) dei casi inseriti provengono da due dei centri promotori del Registro (Torino e Padova). Inoltre, relativamente al centro di Padova la maggior parte degli eventi sono stati inseriti dal gruppo della Neurologia Pediatrica. Questo spiega la preponderanza degli eventi TE cerebrali rappresentata nel RITI e toglie valore epidemiologico alla casistica TE, impedendo di ricavare la reale frequenza delle diverse forme TE nella popolazione pediatrica generale.

A fronte del buon ritmo di arruolamento di medici e di casi inseriti emerge una relativamente scarsa qualità della compilazione, in quanto molti campi restano incompleti. Questo può trovare una giustificazione nella complessità del registro che per rispondere ad esigenze anche di ricerca, si compone di numerose sezioni opzionali che richiedono informazioni dettagliate sulle caratteristiche cliniche dell'evento TE e sulla gestione diagnostico-terapeutica TE. In particolare risulta carente la compilazione delle sezioni dedicate al follow up. Se da un lato la ragione di questo potrebbe essere legata alla difficoltà per il medico inseritore di aggiornare il database dopo aver rivisto il paziente, dall'altro potrebbe rispecchiare una reale perdita della maggior parte dei pazienti al follow up. E' noto d'altra parte che non esistono ancora in Italia strutture dedicate all'assistenza dei pazienti pediatrici con patologia trombotica TE.

Quest'ultima affermazione sembrerebbe confermata nei dati del RITI dalla scarsa rappresentazione di eventi trombotici in adolescenti (nessun caso di AIS > 15 aa; 4% CSVT > 15; 5% SVTE > 15 aa.) che invece sulla base della letteratura dovrebbero rappresentare una delle principali popolazioni a rischio TE.

Anche il timing diagnostico conferma la necessità di aumentare la consapevolezza dell'esistenza della patologia TE in pediatria. La diagnosi di TE viene posta dopo oltre 24 ore dall'esordio dei sintomi nella metà dei pazienti con localizzazione cerebrale e in circa 1/3 dei pazienti con localizzazione sistemica. E' un tempo eccessivo in particolare per le trombosi cerebrali arteriose anche alla luce di possibili interventi terapeutici precoci quali la trombolisi, che, come noto, deve essere eseguita entro una finestra di 3-4,5 ore. D'altra parte è interessante notare come nessuno dei 3 casi di AIS pediatrico in cui la diagnosi era disponibile entro le 3 ore abbia ricevuto un trattamento trombolitico.

Per quanto riguarda la trombofilia, la popolazione studiata ha evidenziato un'alta frequenza di fattori protrombotici (45-57%). Questo nonostante siano stati da noi esclusi i polimorfismi della metilen-tetraidrofolato-reduttasi in assenza di iperomocisteinemia, come suggerito dai più recenti dati della letteratura.

Per quanto riguarda l'eziologia degli eventi TE, i dati ottenuti rispecchiano quelli della letteratura. E' tuttavia da notare come nella casistica TE del RITI sia

particolarmente elevata la percentuale di AIS pediatrico e neonatale idiopatico. Tale dato può trovare giustificazione dal fatto che nella nostra elaborazione abbiamo eliminato la trombofilia tra i fattori di rischio, mentre questa è spesso considerata tale nelle casistiche riportate nei lavori pubblicati. Non si può escludere d'altra parte che questo dipenda da una mancata completezza del work up diagnostico per la ricerca dei possibili fattori eziologici, che va migliorata anche alla luce dell'associazione che è stata suggerita tra la compresenza di fattori di rischio multipli e un maggior rischio di recidiva TE:

Sebbene la nostra analisi non permetta di trarre conclusioni sull'adeguatezza dell'approccio terapeutico anti-trombotico, si sottolinea che mentre quasi tutti i casi di SVTE e di CSVT pediatrico hanno ricevuto un trattamento anticoagulante, sono ancora poco trattati i casi di CSVT neonatale (solo il 38%). Questo potrebbe rispecchiare un certa riluttanza dei neonatologi ad intraprendere una terapia anticoagulante in pazienti ad alto rischio emorragico.

Anche i nostri risultati confermano che le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono l'anticoagulante di gran lunga più usato in pediatria.

La prognosi si conferma severa per tutti i tipi di TE soprattutto in termini di esiti a distanza. Nel gruppo di AIS neonatale e CSVT pediatrico è stato registrato inoltre un tasso di mortalità significativo.

Il tasso di recidiva varia molto a seconda della sede di trombosi e dell'età dei pazienti, i dati comunque non si discostano da quelli riportati dalla letteratura.

Va sottolineata d'altra parte la scarsissima compilazione nel RITI delle sezioni e delle voci relative al follow-up, che ha impedito di eseguire una qualsivoglia analisi statistica volta all'individuazione di fattori prognostici tra le variabili cliniche raccolte nel RITI. A fronte di popolazioni di eventi TE già numerose, infatti è ancora bassissima la percentuale di casi per i quali disponiamo di dati relativi all'outcome clinico. La mancanza di dati è ancora più accentuata se si prendono in esame i dati relativi al grado di severità degli esiti riportati (informazione disponibile nel RITI al momento solo relativamente agli esiti neurologici). Nonostante il RITI sia strutturato per comprendere al suo interno una

scala di valutazione degli esiti neurologici (PSOM, Pediatric Stroke Outcome Measure) aspetto questo in cui è deficitaria la maggior parte dei registri, questo dato viene completamente perso in mancanza di una compilazione adeguata delle schede paziente. L'attività di controllo della qualità dei dati operata dai referenti del GIRTI ha incrementato la frequenza di compilazione delle schede opzionali e di follow-up, ma in misura insufficiente. La buona riuscita del RITI dipende in parte anche dalla disponibilità di fondi da utilizzare per strutturare l'attività di controllo dei dati inseriti in senso più ampio l'attività di coordinamento del Registro in un ufficio dedicato.

In conclusione sebbene i dati presentati siano preliminari, e risentano di tutte le limitazioni della metodologia di arruolamento dei casi che si basa su un registro online, l'utilità e le potenzialità di questo studio appaiono già chiare, così come il suo ruolo di perno attorno a cui far crescere la cultura pediatrica in materia di TE.

BIBLIOGRAFIA

Abend NS [et al.]. Seizures as a Presenting Symptom of Acute Ischemic Stroke in Childhood. *The Journal of Pediatrics* 2011; 10: 19-31

Amelie-Lefond C [et al.]. Predictors of Cerebral Arteriopathy in Children With Arterial Ischemic Stroke: Results of the International Pediatrics Stroke Study. *Circulation* 2009; 119: 1417-1423.

Amelie-Lefond C [et al.]. Thrombolysis in acute childhood stroke: design and challenge of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial. *Neuroepidemiology* 2009;32:279-286.

Amelie-Lefond C [et al.]. Use of alteplase in childhood arterial ischemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:530-536.

Andrew M [et al.]. Venous thromboembolic complications in children: first analysis of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83. 1251-1257.

Andrew ME [et al.]. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *American society of hematology* 2001. 358-374.

Askalan R [et al.]. Chickenpox and Stroke in Children: a Study of Frequency and Causation Editorial Comment: *Pediatric Stroke*. *Stroke* 2001; 32. 1257-1262.

Barnes C [et al.]. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *Journal of Paediatrics* 2004; 40. 53-55.

Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials (Review). *Cochrane Database Syst.Rev* (2)2000; CD000949: 1-12.

Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip (Review). *Conhrane Database Syst. Rev.* (2) 2000; CD000505: 1-20.

Belman AL [et al.]. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1990; 21: 488-493.

Berfelo FL [et al.]. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010; 41: 1382-1388.

Bergh van den [et al.]. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology* 2005; 65: 192-196.

Bernard TJ [et al.]. Treatment of Childhood Arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008; 63: 679-696.

Bernard TJ, Johson MJ and Goldenberg NA. The role of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke *Thrombosis Research.* 2011; 127: 6-12.

Boardman JP [et al.]. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics* 2005; 115: 321-326.

Bonduel M [et al.]. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinian Registry. *Acta Haematologica.* 2006; 115: 180-185.

Brankovic-Sreckovic V [et al.]. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract.* 2004; 13: 153-158.

Braun KPJ [et al.]. Mode of onset Predicts Etiological Diagnosis of Arterial Ischemic Stroke in Children. *Stroke* 2007; 38: 298-302.

Burke GM [et al.]. Moyamoya disease: a summury. *Neurosurg* 2009; 26 (4): 1-10

Carpenter J and Tsuchida T. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007; 7: 139-146.

Carvalho KS [et al.]. Cerebral venous thrombosis in children. *Journal of child neurology* 2001; 16: 574-80.

Chabrier S [et al.]. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *European Journal of Paediatric neurology* 2010; 14: 206–213.

Chalmers EA. Perinatal stroke-risk factors and management. *British Journal of Haematology* 2005; 130: 333-343.

Chirsterson S and Stromberg B. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatrics* 2010; 99: 1641-1649.

Cohen RS, Ramachandran P and Kim EH, Glasscock, GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of artery oxygen tension. *J perinatol* 1995; 15: 195-198.

Cowan F [et al.]. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: 252–256.

De Schryver ELLM [et al.]. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42: 313-318.

Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE and Appel IM. Early Prognostic Indicators of Outcome in Ischemic Childhood Stroke. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 283-289.

Deveber G [et al.]. Anticoagulant therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 1533-1537.

Deveber G [et al.]. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 417-423.

Deveber G [et al.]. Neurologic outcome in survivors of children arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Journal of child neurology* 2000; 15: 316-324.

Deveber G [et al.] Protrombotic Disorders in Infants and Children with Cerebral Thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-1543.

Dlamini N, Billingham L and Kirham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurgery clinics of north america* 2010; 21: 511-527.

Estan J and Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 88-93.

Fitzgerald KC [et al.]. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol*. 2006; 63: 405-409.

Fox CK and Fullerton HJ. Recent Advances in Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 217-224.

Fullerton HJ [et al.]. Risk of stroke in children ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 6: 189-194.

Fullerton HJ, Johnson SC and Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001; 57: 1155-1160.

Ganesan V [et al.]. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006; 114: 2170-7.

Ganesan V [et al.]. Investigation of Risk factors in Children with Arterial Ischemic Stroke. *Annual of Neurology* 2003; 53: 167-173.

Ganesan V [et al.]. Outcome after ischemic stroke in childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42: 455-461.

Ganesan V, Chong, WK and Kirham FJ, Connelly A. Lesion volum, lesion localisation, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 285-300.

Giroud M [et al.]. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dyon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-1348.

Goldenberg NA [et al.]. Antitrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischemic stroke: a multicenter,

observational, cohort study *Lancet* 2009; 8: 1120-1127.

Goldenberg NA [et al.]. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1081-1088.

Goldenberg NA [et al.]. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010; 95: 1952-1959.

Golomb M. R [et al.]. Male predominance in childhood Ischemic Stroke: Findings from The International Pediatric Stroke Study. *Stroke* 2009; 40: 52-57.

Golomb MR [et al.]. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnose in Boys. *Journal of Child Neurology* 2004; 19: 493-497.

Golomb MR [et al.] Presumed Pre- or Perinatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Factors and outcomes. *Annals of Neurology*. 2001; 50: 163-168.

Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 2009; 14: 318-322.

Govaert P [et al.]. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatrica*. 2009; 98: 1556-1567.

Grunt S [et al.]. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010; 52: 1145-1150.

Gunther G [et al.]. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors [Journal] // *Stroke*. - 2000 йил. - Vol. 31. - pp. 2437-2441.

Hartnell GG, Hughes La, Finn JP and Longmaid HE. Magnetic resonance angiography of central chest veins: a new gold standard?. *Chest* 1995; 107: 1053-

1057

Haywood S [et al.]. Thrombophilia and first arterial ischemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 402-405.

Heller C [et al.]. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-1367.

Husson B [et al.]. Magnetic resonance angiography on childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke* 2002; 33: 1280-1285.

Husson B [et al.]. Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. *Pediatrics* 2010; 126: 912-918.

Johnson MC, Parkerson N and Ward S. Pediatric sinovenous thrombosis. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2002; 25: 312-315.

Jones BP [et al.]. Imaging in childhood arterial ischemic stroke. *Neuroradiology* 2010; 52: 577-589.

Jordan LC [et al.]. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: result from the International Pediatrics Stroke Study. *Journal of Pediatrics* 2010; 156: 704-710.

Journeycake JM and Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood *Hematology Oncology clinics of North America* 2004; 18: 1315-1338.

Kascte SC [et al.]. Pilot study of noninvasive detection of venous occlusions from central venous access devices in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 570-574.

Kenet G [et al.]. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies are Significant Risk factors for Ischemic Stroke in Children. *Stroke* 2000; 31: 1283-1288.

Kenet G [et al.]. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis: a multi-center, case-controlled study. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 713-718.

Kenet G [et al.]. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatrics database on cerebral venous thrombosis: a multicenter cohort study. *Lancet Neurology* 2007; 6: 595-603.

Kenet Gili [et al.]. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation* 2010; 121(16):1838-47

Kerr LM [et al.]. Ischemic stroke in the young: evaluation and age comparison of patients six months to thirty-nine years. *J Child Neurol.* 1993; 8: 266-270.

Kirkham F [et al.]. Arterial ischemic stroke in children. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 697-706.

Kirkham FJ [et al.]. Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in Children. *Journal of Child Neurology* 2000; 15: 299-307.

Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Arch dis child* 1999; 81: 85-89.

Kirton A [et al.]. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes. *Ann Neurol* 2008; 63: 436-443.

Kirton A and deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatric Neurology.* - 2009; 40: 205-214.

Kirton A and deVeber G. Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. *Clinics in pediatrics* 2006; 33: 367-386.

KJ Barrington. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; CD000507: 1-20.

Kurnik K [et al.]. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003; 34: 2887-2892.

Lanthier S [et al.]. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors

predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371-377.

Lau KK [et al.]. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007; 120: 1278-1284.

Laugesaar R [et al.]. Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke : A Population-Based Study. *Stroke* 2007; 38: 2234-2240.

Lee J [et al.]. Maternal and Infant Characteristics Associated With Perinatal Arterial Stroke in the Infant. *JAMA* 2005; 293: 723-729.

Lee J [et al.]. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Annals of neurology* 2005; 58: 303-308.

Lequin MH [et al.]. Magnetic resonance imaging in neonatal stroke. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 14: 299–310.

Lippi G [et al.] Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 239-248.

Lordick F, Hentrich M, Decker T, Hennig M, Pohlmann H, Hartenstein R, Peschel C. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; 120: 1073-8

Lynch Jk [et al.]. Report of the nation institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-123.

Lynch JK and Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 499–505.

Lynch JK, Epidemiology and Classification of perinatal stroke. *Seminars in Fetal and neonatal Medicine* 2009; 14: 245-249.

Mackay MT [et al.]. Arterial Ischemic Stroke Risk Factors: The International Pediatric Stroke Study. *Annual of Neurology*. 2011; 69: 130-140.

Maguire JL, deVeber G and Parkin PC. Association Between Iron-Deficiency Anemia and Stroke in Young Children. *Pediatrics*. 2007; 120: 1053-1057.

Male C [et al.]. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase*. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 593-597.

Manco-Johnson MJ and Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis: *Am J Hematol* 1995; 48: pp. 240-243.

Massicotte MP [et al.]. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian registry of venous thromboembolism complications. *The Journal of Pediatrics* 1998; 133: 770-776.

Mathew P [et al.]. Early clot recurrent or progression is not increased in children with genetic thrombophilia-preliminary results from Regional Thrombophilia Registry Eight and ten (the ReTREAT Study). *Blood* 2003; 102: 548a.

Mercuri E [et al.]. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999; 103: 39-46.

Mercuri E [et al.]. Neonatal Cerebral infarction and neuromotor outcome at school age. *Pediatrics* 2004; 113: 95-100.

Miravet E [et al.]. Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection. *Developmental Medicine and Child Neurology*. - 2007; 49: 417-422.

Moharir M [et al.]. Anticoagulants in pediatrics cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Annals of neurology* 2010; 67: 590-599.

Monagle P [et al.]. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th

Edition). Chest 2008; 133: 887-968.

Nelson KB and Lynch JK. Stroke in newborn infants. Lancet Neurology 2004; 3: 150-8

Norwak-Gottl U [et al.]. Lipoprotein (a), and Genetic Polymorphism of clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. Blood 1999; 94: 3678-3682.

Norwak-Gottl U, von Kries R and Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Archives of Disease in childhood 1997; 76: 163-167.

Nowak-Gottl U [et al.]. Thrombophilia in the young. Hamostaseologie 2008; 28: 16-20.

Nwosu ME [et al.]. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. Pediatric Neurology 2008; 39: 155-161.

Prince VE and Chan KC. Arterial thrombosis in children. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008; 6(3): 419-438.

Rafay MF [et al.]. Delay to diagnosis in acute pediatrics arterial ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 58-64.

Raju TNK [et al.]. Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics 2007; 120: 609-617.

Ramenghi LA [et al.]. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. Seminars in fetal and neonatal medicine 2009; 14: 278-283.

Roach ES [et al.]. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the american heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in young. Stroke 2008; 39: 2644-2691.

Roovers JP Registries. What level of evidence do they provide? *Int Urogynecol J*. 2007; Vol. 18: 1119–1120.

Schimidt B and Andrew M. Neonatal thrombosis: report of prospective Canadian and International Registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-943.

Schneppenheim R and Greiner J. Thrombosis in infants and Children. *Hematology* 2006 :86-93.

Sébie G [et al.]. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-489.

Sébire G [et al.]. Toward the Definition of Cerebral Arteriopathies of Childhood. *Current Opinion in Pediatrics* 2004; 16: 617-622.

Sébire G, Meyer L and Chabrier S. Varicella as a Risk Factor for Cerebral Infarction in Childhood: a Case-Control Study. *Annals of Neurology* 1999; 45: 679-680.

Shellhaas RA [et al.]. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics* 2006; 118: 704-709.

Sreenan C, Bhargava R and Robertson CMT. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome: *The Journal of pediatrics* 2000; 137: 351-355.

Steinlin M [et al.]. The first three years of the Swiss Neuropaediatrics Stroke Registry: a Population-Based Study of Incidence, Symptoms and Risk Factors. *Neuropediatrics* 2005; 36: 90-97.

Strater R [et al.]. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED study. *Eur J Pediatr* 1999;158:122-125.

Strater R [et al.] Prospective assessment of Risk factors for recurrent stroke during childhood-a 5-year follow-up- *Lancet* 2002; 360: 1540-1545.

Teksam M [et al.]. Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis. *American Journal of Neuroradiology* 2008; 29: 1961-1965.

Tormene D [et al.]. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002;100: 2403-2405.

Norwak-Gottl. U, Kosch A and Schledel N. Thromboembolism in newborn, infants and children. *Thromb Haemost.* 2001;86: 464-474.

van Ommen CH [et al.] Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of Pediatrics* 2001; 139: 676-681.

Viera JP [et al.] Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation and extension, localisation and recanalisation of thrombosis. *European Journal of Paediatrics neurology* 2010;14: 80-85.

Wu YW [et al.] Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Annals of neurology* 2003;54.123-126.

Wu YW [et al.] Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002; 59: 438-440.

Yang JYK [et al.] Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*.2010; 126.693-700.

Yang JYK, Chan AKC: Neonatal systemic venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2011; 471-476.

Young G [et al.]: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children. *Circulation* 2008;118.1373-1382.

II PARTE

ANALISI DEL RUOLO DELLO STATO DI IPERCOAGULABILITÀ
NELLA PATOGENESI E NELLA PROGNOSI
DELLA TROMBOSI VENOSA CEREBRALE IN ETÀ EVOLUTIVA,
MEDIANTE VALUTAZIONE DELLA TROMBINO-GENERAZIONE

5 RIASSUNTO

Presupposti dello studio. Gli eventi tromboembolici (TE) in età pediatrica, sebbene siano molto più rari che nell'adulto, sono gravati da una prognosi severa, sia in termini di mortalità che di morbilità a lungo termine. In mancanza di trial pediatrici, le attuali raccomandazioni terapeutiche sono prevalentemente mutate da quelle dell'adulto, e non vi sono evidenze sufficienti a supportare una diversificazione dell'approccio sulla base della stratificazione del rischio dei singoli pazienti. Alcune casistiche suggeriscono che la prognosi del TE pediatrico, in particolare del TE cerebrale, sia influenzata dall'eziologia dell'evento. La trombofilia, in associazione ad altre condizioni cliniche, si associa al rischio di trombosi nel neonato e nel bambino. Il Registro Italiano Trombosi Infantile (RITI), mettendo a disposizione un'ampia casistica, che vista l'incidenza del TE a quest'età sarebbe difficilmente ottenibile altrimenti, potrà favorire lo studio dei fattori prognostici del TE pediatrico.

La trombosi dei seni venosi cerebrali (TSV) sebbene non frequente (incidenza: 0,67/100.000 bambini tra 0 e 18 anni per anno) è una patologia in aumento in età pediatrica, ed è al momento la tipologia di TE più rappresentata sia nel RITI, che nella casistica di eventi TE del nostro Dipartimento. Mentre l'associazione dei singoli difetti trombofilici con la CSVT pediatrica è stata indagata in numerosi studi, il ruolo che riveste la presenza di uno stato di ipercoagulabilità globale e persistente nella CSVT non è tuttora chiarito. I test di trombino generazione (TG), da poco divenuti disponibili per l'applicazione clinica, permettono di indagare lo stato di coagulabilità globale di un paziente, mediante la misurazione della quantità di trombina generata durante il processo emostatico. Kit come l'ETP test sono attualmente commercializzati come potenziali test di screening su larga scala, mentre test meno automatizzati come il CAT (alibrated Automated Thrombogram) rimangono legati all'esperienza di laboratori specializzati.

Scopo dello studio. 1) Analizzare le caratteristiche cliniche, compresa la trombofilia, di una casistica di neonati e bambini con CSVT al fine di identificare quelle prognosticamente rilevanti. 2) Indagare lo stato di ipercoagulabilità,

valutato mediante TG, nei pazienti che sviluppano un primo episodio di CSVT e indagarne l'associazione con la prognosi e il rischio di recidiva, in uno studio caso-controllo.

Materiali e metodi. I dati clinici, laboratoristici e neuroradiologici dei pazienti (0-18 anni) con diagnosi di CSVT neuroradiologicamente confermata (RM e angio-RM) consecutivamente valutati presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università degli Studi di Padova dal 2004 al 2010 sono stati raccolti mediante la rivisitazione della cartelle cliniche e del database del RITI (per i pazienti con esordio dal 2007). I pazienti sopravvissuti e i loro genitori sono stati richiamati per aggiornare il follow-up clinico e sottoporli al prelievo per il completamento dello screening per trombofilie e per la valutazione della TG. Sono stati raccolti i campioni ematici di altrettanti bambini e adulti sani standardizzati per sesso ed età. I fattori clinici statisticamente correlati ad un esito favorevole o sfavorevole a breve (alla dimissione) e a lungo termine (ultimo follow up) sono stati identificati utilizzando il test esatto di Fisher in un'analisi bivariata ($p > 0,05$), mediante sistema SAS versione 9.1. La valutazione della TG è stata condotta mediante ETP test e i parametri ottenuti (potenziale endogeno di trombina – ETP, picco di trombino generazione – PICCO e tempo di inizio – LAG TIME) dei casi e dei controlli, nonché dei singoli sottogruppi di casi identificati per fattori prognosticamente rilevanti sono stati confrontati mediante test di Wilcoxon (SAS versione 9.1). Nel sospetto di una inadeguatezza dell'ETP test emersa sulla base dei risultati, la valutazione della TG è stata ripetuta mediante metodo CAT.

Risultati. Sono stati studiati 23 pazienti (19 M, 83%), di cui 7 hanno sviluppato CSVT in epoca neonatale (< 28 giorni), 16 in età pediatrica. All'ultimo follow up (durata media 2,7 anni) 3/16 (19%) bambini e 2/7 (29%) neonati erano deceduti, mentre 4/16 (25%) bambini e i tutti i neonati sopravvissuti (5/7) presentavano esiti neurologici lievi o gravi. Non sono state osservate recidive di trombosi. La presenza di coma all'esordio si è rivelato il fattore correlato con maggior forza ad una prognosi sfavorevole sia nel breve ($p = 0,009$) che nel lungo termine ($p = 0,018$). Anche l'età neonatale risulta significativamente correlata ad un esito sfavorevole ($p=0,027$). L'otomastoidite, il più frequente fattore di rischio in età pediatrica, è risultata associarsi ad un outcome favorevole ($p= 0,03$). La ricanalizzazione indagata a 10 e a 30-70 giorni non è risultata correlata all'outcome. Dalla valutazione della TG con ETP test non sono emerse differenze significative tra casi e controlli e tra sottogruppi di casi. Il metodo CAT, invece,

ha evidenziato uno stato di ipercoagulabilità nei pazienti affetti da CSVT rispetto ai controlli pediatrici sani. Sono in corso l'analisi della TG mediante CAT nei genitori e nei controlli adulti e il confronto dei parametri di TG ottenuti, tra sottogruppi di casi.

Conclusioni. Il nostro studio conferma che la CSVT è gravata da prognosi severa. Dall'esame dei fattori prognostici emerge che è proprio la fase acuta della patologia quella in cui concentrare la ricerca per ottimizzare la terapia antitrombotica e di supporto, in particolare nel neonato e nei pazienti con quadro clinico severo (stato comatoso). Ulteriori studi sono necessari, d'altra parte, per chiarire l'effettiva utilità di protrarre la somministrazione a dosaggio terapeutico dei farmaci anticoagulanti in caso di mancata ricanalizzazione, dopo un completo recupero clinico. Uno stato di ipercoagulabilità persistente è associato al rischio di sviluppare un primo episodio di CSVT in età pediatrica. L'ETP test sembra essere inadeguato per indagare lo stato di coagulabilità in età pediatrica. Il completamento del nostro studio, associato ad altri studi di dimensioni più ampie che comprendano casi di recidiva di CSVT, potranno infine chiarire il significato prognostico dell'ipercoagulabilità nella CSVT pediatrica.

ABSTRACT

Background. Despite the low incidence of thromboembolic (TE) events in pediatric age, as compared with adults, they may result in significant morbidity and mortality. Unfortunately the lack of adequate clinical trials in children makes the current guidelines being mainly extrapolated from adults ones, and no pediatric data exist so far supporting any treatment individualization on the basis of risk classes. Increasing evidence suggests that the prognosis of TE in pediatric age, especially cerebral TE, is mainly influenced by the etiology. Thrombophilia, with other multiple clinical underlying conditions, is supposed to contribute to the development of thrombosis in neonates and children. The Italian Registry of Childhood Thrombosis (RITI) should help us in collecting well-sized study population to investigate the prognostic factors of TE. Cerebral Sino venous thrombosis (CSVT) in children is a rare (incidence is 0,67 per 100.000 children per year) but increasingly recognized disorder, and it is the most frequently enrolled type of TE both in RITI general population and in our Department series. Many studies investigated thrombophilia performing known prothrombotic defect determination in pediatric CSVT, while the role of a hypercoagulable global status is not yet clarified. Thrombin generation (TG) tests have recently become available to explore the overall hypercoagulable status. It measures the amount of thrombin formed during the haemostatic process.

Goal of the study. 1) To evaluate the clinical features, including thrombophilia, of newborns and children with CSVT in order to highlight which have prognostic significance. 2) To investigate the role of TG in predicting the risk of developing a first CSVT event, as well as a bad prognosis after a first CSVT in a case-control study.

Methods. Medical-records of consecutive patients (0-18 years of age) with radiologically confirmed CSVT (magnetic resonance imaging - MRI, and venography - MRV), investigated at Paediatric Department of Padua University from 2004 to 2010 (and enrolled in RITI since 2007) have been reviewed, in order

to collect clinical, radiologic and laboratory data. Survived patients have been recalled for a clinical follow-up assessment, and blood samples have been collected from patients and their parents in order to complete thrombophilia testing and to perform TG assay (ETP test, and CAT method). A comparable amount of blood samples have been collected from pediatric and adult healthy controls. Association between clinical features and short-term outcome (at discharge) or long term outcome (at last follow-up) has been investigate. Death or persisting severe neurological deficit have been considered bad outcome. Statistical analysis was performed using Fisher's Exact Test ($p < 0,05$) (SAS version 9.1). ETP test deriving TG parameters (endogenous thrombin potential - ETP and TG peak - PEAK) in patients, healthy controls, and in subgroups of patients with statistically associated prognostic factors have been compared by Wilcoxon Signed Rank Sum test" (SAS version 9.1). Patient's values distribution has been evaluated by comparison with a control range (healthy control average ± 1 SD). CAT (Calibrated Automated Thrombogram) deriving TG parameters (ETP, PEAK and LAG TIME) in patients and healthy controls have been compared as well.

Results. 23 patients were included (16 M, 83%), 7 neonates (≤ 28 days) and 16 children (29 days -18 years). 3/16 children (19%) and 2/7 neonates (29%) died. 4/16 children (25%) and 5/5 survived neonate (100%) suffered persisting neurological disability (mild or severe) at last follow-up (mean follow-up time: 2,7 years). The overall long-term bad outcome rate was 71% % in neonatal CSVT and 31% in non-neonatal CSVT. No thrombosis recurrences have been observed. Coma at onset is the main prognostic factor, associated with a short term ($p = 0,009$) and long term ($p = 0,018$) bad outcome. Neonatal age is associated with a poor prognosis, too ($p=0,027$).. Mastoiditis, the most frequent risk factor for CSVT in pediatric age, is associates with a good outcome ($p = 0,03$). There was no association between recanalization at 10 days and at 30-70 days and outcome. No significant differences in ETP and PEAK level have been pointed out between patients and controls and within patient's subgroups with ETP test (BCS). CAT method highlighted a significant increase in ETP ($p=0,10$) and PEAK ($p=0,16$) level of CSVT patients compared to healthy controls. Comparison between groups identified by outcome type and relevant clinical features are ongoing.

Conclusions. Prognosis after a first episode of CSVT is severe. Analysis of prognostic determinants suggests that younger patients and the acute phase of CSVT at any age must be the focus of future trials, in order to optimize antithrombotic and supportive approach, that should be probably more aggressive in neonates and seriously compromised patients (comatose patients). The recanalization has been confirmed unrelated to outcome. Further studies are required to investigate the opportunity of a shorter period of therapeutic anticoagulation, once a complete clinical recovery has been obtained. A persisting hypercoagulable state, is related to the risk of developing a first episode of CSVT in neonatal and pediatric age. ETP test (BCS) might be inadequate for investigating the hypercoagulability in pediatric age. Further analysis of our data as well larger studies are required to better define the role of hypercoagulable state in pediatric CSVT prognosis and recurrence risk.

SCOPO

Analizzare le caratteristiche cliniche, compresa la trombofilia, di una casistica consecutiva di neonati e bambini con trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) al fine di identificare i fattori prognosticamente rilevanti.

Indagare il ruolo dello stato di ipercoagulabilità, valutato mediante trombino-generazione (TG), nei pazienti che sviluppano un primo episodio di CSVT in uno studio caso-controllo. Valutare l'associazione dello stato di ipercoagulabilità con la prognosi clinica.

INTRODUZIONE

La trombosi dei seni venosi cerebrali (TSV) viene definita come difetto di riempimento (documentabile all'angio-risonanza venosa o all'angiografia) di uno o più seni o vene cerebrali, associato o meno a lesione parenchimale riferibile neuroradiologicamente ad infarto venoso.^{9,38}

E' una patologia rara in età pediatrica e, secondo il Gruppo Canadese per lo Studio dello Stroke Ischemico Pediatrico, presenta un'incidenza dello 0.67/100.000 bambini dai 0 ai 18 anni di età per anno.²¹

In questi ultimi anni la TSV sta emergendo come un problema più frequente di quanto ritenuto in passato, in parte per una maggiore attenzione e capacità di riconoscimento della TSV sia nella fase di presentazione clinica che in quella di osservazione delle neuroimmagini, in parte per il miglioramento delle stesse tecniche neuroradiologiche nell'individuare la patologia, e non da ultimo per un reale aumento dell'incidenza dovuto all'incremento dei tassi di sopravvivenza dei bambini con malattie precedentemente mortali che predispongono allo sviluppo della TSV.^{9,21,38}

Si tratta di una patologia gravata da una mortalità (8-13% dei casi) e una morbilità rilevanti (esiti neurologici si riscontrano nel 38-62% dei casi), ed i neonati sviluppano gli esiti peggiori.^{21, 25, 56, 65}

I fattori di rischio associati alla TSV in età pediatrica sono molteplici e differiscono a seconda che l'esordio si verifichi in età neonatale o meno.^{21,25,30,}

49,56,64,65

Tra essi si annovera anche la presenza di uno stato pro-trombotico preesistente all'episodio di trombosi (riscontrato nel 12-50% dei casi), il cui ruolo non è ancora del tutto del chiaro.²¹

I singoli fattori della coagulazione si associano infatti in modo variabile allo sviluppo della TSV e vi è disaccordo tra i diversi lavori presenti in letteratura sul loro valore^{21,25,30,49,56}, da ciò si può dedurre che probabilmente è più opportuno stabilire il rischio trombotico che risulta dall'interazione tra essi invece di considerarli in modo separato.³³

Nuove metodiche di studio sono state messe a disposizione per valutare quest'ultimo punto, tra cui il test della trombina generazione (TG), studiato fin dagli anni '80 ma reso fruibile anche dai laboratori clinici solo di recente. Esso misura la trombina generata *in vitro* durante il processo emostatico di formazione del trombo, ottenendo una curva che descrive l'andamento nel tempo della TG. Da quest'ultima si ricavano poi la velocità di formazione del trombo e dell'intero processo di TG, i valori di picco della trombina generata e la quantità totale di quest'ultima espressa come potenziale endogeno di trombina (endogenous thrombin potential o ETP), il quale rappresenta l'area sottesa dalla curva stessa.

I dati disponibili in letteratura indicano in primo luogo che i parametri del trombogramma e l'ETP risultano utili nello stabilire il rischio trombotico nel paziente, e in secondo luogo che condizioni (congenite, acquisite, indotte dai farmaci) che aumentano la TG causano tutte una tendenza trombotica.³³

5.1 TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI

5.1.1 CENNI SULLA TROMBOSI VENOSA INFANTILE

La trombosi in età pediatrica sta emergendo in questi ultimi anni come un problema serio e più frequente di quanto si ritenesse precedentemente.

La disponibilità di metodiche di imaging sensibili e poco o per niente invasive, quali eco-doppler, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) e angio-risonanza magnetica (angio-RM) ha reso più facile la diagnosi. L'uso di cateteri venosi centrali (CVC), uno dei principali fattori di rischio di trombosi in età infantile, è cresciuto insieme alla diffusione e allo sviluppo dei reparti di Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale. Infine, è aumentata la sopravvivenza di bambini nati prematuri od affetti da patologie critiche o croniche, che rappresentano loro stesse un fattore predisponente per le complicanze trombotiche (per esempio, l'anemia falciforme, le neoplasie ematologiche, le cardiopatie congenite). I pediatri stanno progressivamente realizzando l'estensione del problema, e la maggiore attenzione verso queste patologie ha portato ad una maggiore capacità di diagnosi, anche se ci sono evidenze che tutt'oggi un alto numero di eventi trombotici resta misconosciuto o viene diagnosticato a posteriori per gli esiti permanenti che presentano i pazienti affetti.

Si tratta di una patologia gravata da un'alta mortalità (ad esempio le malattie cerebrovascolari compaiono tra le prime dieci cause di morte in età pediatrica) e morbilità (più del 50% dei bambini affetti presenta esiti permanenti).^{23,48}

A fronte di un'aumentata incidenza e di una maggiore attenzione verso questa patologia, anche la ricerca scientifica ha mostrato un notevole sviluppo negli ultimi 20 anni, pur trovandosi comunque ad uno stadio ancora iniziale. Sebbene meno rara di quanto ritenuto in passato, la trombosi infantile resta comunque un'evenienza infrequente se paragonata alla patologia dell'adulto.²³

La conoscenza dei dati epidemiologici, la prevenzione primaria, la diagnosi precoce ed un trattamento adeguato sono fondamentali per ridurre l'incidenza delle complicanze della trombosi in età infantile, la mortalità e le sequele a lungo termine ad essa conseguenti. I bambini hanno un'aspettativa di vita più lunga rispetto a quella degli adulti, quindi tutto il potenziale invalidante delle sequele degli eventi tromboembolici va considerato con estrema attenzione anche per

prevenire i costi sociali per soggetti destinati a vivere ancora molti anni. ^{20,26,57}

5.1.2 CENNI SULLO STROKE IN ETA' PEDIATRICA

Lo stroke è definito come un danno cerebrale focale che ha come causa un'occlusione vascolare (stroke ischemico) od un evento di tipo emorragico (stroke emorragico). Lo stroke ischemico comprende due sindromi maggiori: l'*Infarto Ischemico Arterioso (AIS)*, che interessa circa l'80% dei casi e la *Trombosi dei Seni Venosi (TSV)*, che interessa il 20%. Lo stroke emorragico comprende l'*emorragia intracerebrale, subaracnoidea, subdurale* (solitamente traumatica), *epidurale* (traumatica). Lo *stroke perinatale* si sviluppa tra la 20 settimana di gestazione e il primo mese d'età, mentre quello *pediatrico* interessa pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni. I recenti miglioramenti nelle tecniche di neuroimaging hanno portato ad una migliore caratterizzazione dello stroke in termini di incidenza e prevalenza.

Mancano ancora lavori che studino il trattamento e la prevenzione dei fattori di rischio nel bambino, infatti attualmente ci si basa essenzialmente sugli studi effettuati su pazienti adulti o su trials non randomizzati. La limitazione all'applicabilità di questi studi è data essenzialmente dalle differenze esistenti tra età adulta e pediatrica, riguardo la maturazione del sistema coagulativo, cerebrovascolare e cerebrale e i fattori di rischio implicati.

5.1.3 TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI

La trombosi dei seni venosi cerebrali (TSV) in età pediatrica è una malattia rara ad eziologia multipla, e questo limita la possibilità di effettuare studi su un numero elevato di pazienti allo scopo di comprendere pienamente i meccanismi di

tale patologia.^{9,38}

Mentre negli adulti la TSV viene distinta in settica ed asettica, in età pediatrica, per l'importante differenza riscontrata tra neonati e bambini più grandi nell'esordio clinico, nei fattori di rischio, e nella prognosi, la TSV viene distinta in forma neonatale e non-neonatale.²¹

Il lavoro più rilevante sull'argomento rimane ancora quello condotto dal Gruppo Canadese per lo Studio dello Stroke Ischemico Pediatrico dal 1992 al 2001 su 160 pazienti di età compresa dalla nascita ai 18 anni.²¹ Altri studi svolti su pazienti pediatrici saranno considerati per analizzare il problema da un punto di vista più ampio, in particolare lo studio tedesco su 149 pazienti con TSV di Heller et al. del 2003³⁰, quello europeo su 42 pazienti con TSV di Sébire et al. del 2005⁵⁶, lo studio portoghese su 53 pazienti di Vieira et al. del 2007⁶⁴, ed infine lo studio statunitense su 70 pazienti di Wasay et al. del 2008.⁶⁵

5.1.3.1 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della TSV è stimata essere di 0.67/ 100.000 bambini (0-18 anni) per anno²¹, mentre quella dello stroke nel suo complesso risulta circa 8/100.000 abitanti di età compresa tra le 14 settimane gestazionale ed i 18 anni per anno.²²

E' possibile che alcuni fattori concorrano a determinare una sottostima dell'incidenza della patologia in esame: l'esordio della malattia con segni e sintomi spesso aspecifici può contribuire di fatto a causare ritardi od errori nella diagnosi, mentre la TC, esame che più frequentemente viene eseguito in urgenza nel caso si riscontrino convulsioni o segni neurologici acuti, manca fino al 40% delle diagnosi di TSV.

D'altro canto il sempre maggior ricorso alla RM e angio-RM anche in situazioni d'urgenza ed un maggiore indice di sospetto per questa patologia, stanno aumentando il numero di soggetti in cui viene riscontrata la presenza di TSV.^{9,21,38}

La TSV è nettamente più frequente in età neonatale e nel primo anno di vita, secondo lo studio canadese infatti il 43% degli affetti da questa malattia sono neonati e il 54% ha un'età inferiore ad un anno di vita.²¹

Gli studi presenti in letteratura riportano inoltre una maggior frequenza della TSV nei maschi (54-65%) rispetto alle femmine.^{21,27,30}

5.1.3.2 PATOFISIOLOGIA

La TSV viene definita come la presenza di un trombo nelle vene o i seni venosi cerebrali, che rappresentano il sistema di raccolta del sangue venoso del distretto cerebrale.

Quest'ultimo viene diviso in sistema venoso superficiale e profondo.

Il *sistema venoso superficiale* comprende il seno sagittale superiore, il seno trasverso, il torcolare di Erofilo (o confluenza dei seni), il seno sigmoideo e le vene giugulari interne.

Il *sistema venoso profondo* è composto dalle vene profonde basali di Rosenthal, che drenano nelle vene cerebrali interne, si uniscono al seno sagittale inferiore, si riversano poi nella vena di Galeno e quindi nel seno retto e nel torcolare di Erofilo.

Sulla superficie laterale del lobo frontale, il seno sagittale superiore raccoglie anteriormente il sangue venoso proveniente dalla parte anteriore del giro frontale superiore, medio e inferiore; inferiormente drena la porzione superiore del giro frontale inferiore; e posteriormente drena le zone adiacenti al solco centrale del giro frontale e parietale ascendenti.

Sulla faccia mediale del lobo frontale, il territorio del seno sagittale superiore include la superficie mediale del giro frontale superiore, la parte adiacente del giro cingolato ed il lobulo paracentrale.

Sulla faccia laterale del lobo parietale, il seno sagittale superiore drena la porzione posteriore del giro postcentrale, quella superiore del giro sopramarginale ed angolare, e la parte anteriore del cuneo.

Sulla faccia mediale del lobo parietale, il territorio venoso del seno sagittale superiore include la porzione posteriore del lobulo paracentrale, quella superiore del giro cingolato, il precuneo, e la parte adiacente del lobo occipitale.

Il seno trasverso drena la faccia laterale del lobo temporale, ad eccezione del giro temporale superiore e della superficie inferiore del lobo occipitale. Occasionalmente, nel seno trasverso confluiscono le vene della superficie laterale del lobo occipitale.

Il sistema venoso profondo comprende le vene basali di Rosenthal e le vene cerebrali interne (Error: Reference source not found).⁶⁰

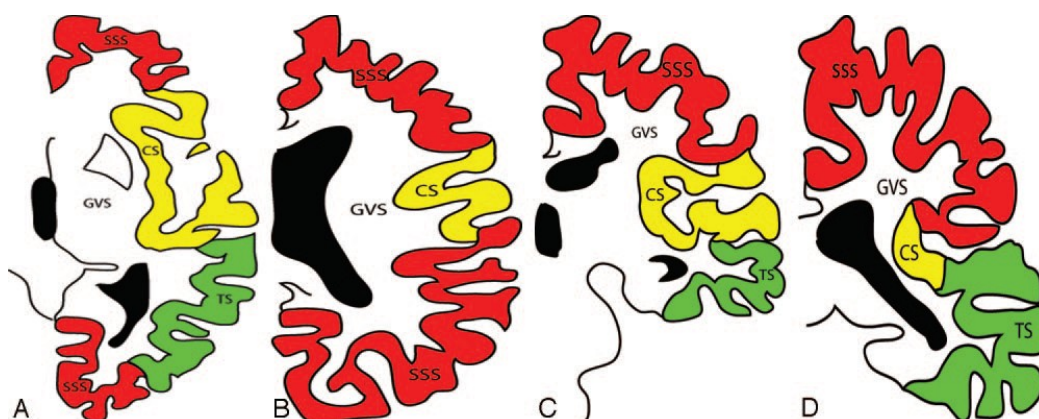


Fig. 1 Rappresentazione schematica dei territori di drenaggio venoso cerebrale. (Meder JF et al, 1994⁴⁶) Sezione trasversa a livello dei gangli della base (A) ed a livello della corona radiata (B); sezione coronale a livello dei gangli basali (C) e del talamo (D). SSS: territorio del seno sagittale superiore; CS: territorio del seno cavernoso; TS: territorio del seno trasverso; GVS: territorio del sistema della vena di Galeno.

L'ostruzione di questi sistemi di drenaggio ha come conseguenza un aumento della pressione intracranica (intracranic pressure o ICP) e può portare nel 41% dei casi ad infarto cerebrale.²¹

L'aumento della ICP è dovuto alla diminuzione del riassorbimento del liquido cerebrospinale da parte dei villi subaracnoidei, causata dall'ipertensione venosa e dall'edema vasogenico che accompagna la congestione venosa, e può decorrere in modo del tutto asintomatico oppure avere delle conseguenze anche fatali a seconda della severità della trombosi e dalla rapidità con cui si sviluppa la trombosi.^{51,60}

Si è molto discusso sulla natura degli infarti che si osservano nella TSV. La congestione venosa conseguente all'ostruzione compromette l'integrità della barriera emato-cerebrale con conseguente passaggio di fluido (*edema vasogenico*) ed, in alcuni casi, anche diapedesi dei globuli rossi, facilitando quindi la formazione di infarto emorragico.^{51,60} In realtà, grazie alla RM con sequenze pesate in diffusione si è dimostrato che nelle fasi più precoci della lesione venosa è presente anche un *edema citotossico*, a testimoniare una sofferenza ischemica iniziale. Ciò si verifica quando la pressione idrostatica capillare e interstiziale eccedono la pressione arteriolare, determinando una riduzione del flusso arterioso.^{9,51,60}

In casi eccezionali, infine, l'infarto è puramente ischemico, probabilmente causato da un arteriospasma reattivo.⁵¹

Anatomicamente lo spettro degli infarti venosi include gli infarti unilaterali e bilaterali e l'emorragia della sostanza grigia delle strutture profonde (secondaria alla trombosi delle vene profonde cerebrali e del seno retto) o della corteccia e della sottostante sostanza bianca (secondaria alla trombosi dei seni sagittale, trasverso o sigmoideo).⁵⁶

Nel neonato le sedi di infarto più colpite sono il lobo frontale e parietale, mentre nel bambino fino all'anno di età sono il lobo frontale e l'emisfero cerebellare, ed

infine nei pazienti pediatrici di età maggiore il lobo frontale ed il talamo.⁶⁰

Per evitare l'insorgenza di conseguenze importanti del repentino aumento dell'ICP come l'infarto venoso, sono presenti nel sistema cerebrale dei meccanismi protettivi ancora poco conosciuti. Tra questi uno è dato dall'apertura delle riserve capillari e comporta un aumento del volume del sangue cerebrale durante la fase precoce dell'occlusione dei seni. Un altro meccanismo protettivo è l'apertura delle anastomosi termino-terminali delle vene meningee verso altri vasi venosi che preservano il funzionamento del sistema di drenaggio vascolare.^{9,60}

Tali meccanismi sono particolarmente inefficienti in età neonatale. Questo fatto non permetterebbe quindi un appropriato compenso del circolo cerebrale ostruito dal trombo, favorendo altresì un sostegno inadeguato al volume cerebrale da parte della riserva capillare e l'aumento della ICP.⁶⁰ Gli studi presenti in letteratura evidenziano infatti una maggiore frequenza di infarti cerebrali conseguenti a TSV in età pediatrica nei neonati (54-62%) rispetto ai non-neonati, sottolineando inoltre anche la presenza maggiore di infarti di tipo emorragico in età neonatale (35-42%) rispetto alle altre età pediatriche.^{21,25,49,60}

Un altro aspetto peculiare della popolazione neonatale riscontrato dallo studio di Teksam et al.⁶⁰ è dato dal fatto che le lesioni cerebrali nei neonati tendono ad essere di dimensioni minori se confrontate con le lesioni dei non-neonati. E' difficile spiegarne il meccanismo esatto, probabilmente vengono considerate le anomalie minime della sostanza bianca profonda come lesioni del parenchima; questo tipo di piccole lesioni rilevate solo nei neonati, sono forse dovute alla trombosi delle vene midollari o all'encefalopatia ipossico-ischemica subclinica che può contribuire alla lesioni della sostanza bianca profonda.^{51,60}

Per concludere è interessante analizzare la corrispondenza tra sede della TSV e sede degli infarti venosi conseguenti a tale patologia.

Mentre nei pazienti adulti gli studi riportano che non vi è correlazione tra la localizzazione/dimensione delle lesioni cerebrali e la sede/estensione della trombosi dei seni venosi, nello studio pediatrico di Teksam⁶⁰ la localizzazione della lesione cerebrale correla con il corrispondente territorio di drenaggio venoso

nei non-neonati, e nel 76% dei neonati. I neonati nei quali non si evince la relazione sopradescritta, sono quelli in cui la trombosi si è verificata nel seno trasverso, sigmoideo o nel torcolare, o in tutti e tre, mentre la sede delle lesioni cerebrali include anche i lobi frontali e parietali oltre ai territori di drenaggio dei seni trasverso e sigmoideo: l'ipotesi è che in questi pazienti si sia verificata trombosi delle vene midollari o corticali non rilevata al neuroimaging.⁶⁰

5.1.3.3 FATTORI DI RISCHIO

La TSV può essere associata a varie condizioni locali o sistemiche che predispongono allo sviluppo della malattia stessa. Nello studio canadese, come in altri studi, fattori di rischio sono stati evidenziati nella quasi totalità dei pazienti (95% dei casi).^{21,38,56}

A differenza che in età adulta, in età pediatrica la TSV idiopatica incide per il 3-5% dei casi, mentre negli adulti rappresenta il 10-25% dei casi.

Le condizioni associate con la TSV si modificano con l'età, sono nella maggior parte dei casi multiple, e spesso differiscono da quelle riportate negli adulti.²¹

Nei non-neonati si riscontrano tra i fattori di rischio soprattutto le infezioni della regione testa-collo, in genere in bambini precedentemente sani, la sindrome nefrosica che causa la perdita di fattori della coagulazione come l'antitrombina (AT), il trauma cranico o l'intervento neurochirurgico, le neoplasie e i disordini ematologici, le cardiopatie, il lupus eritematoso sistemico (LES), e le malattie infiammatorie croniche intestinali. Sono comunque rilevanti in questa categoria anche condizioni di rischio quali sepsi e disidratazione.

Nei neonati si evidenziano tra i fattori di rischio più comuni la presenza di patologie pre- e perinatali, disidratazione, meningite, sepsi e trombofilia. Il neonato d'altra parte si ritrova in uno stato pro-trombotico che si caratterizza per l'aumento dell'ematocrito e per la diminuzione della proteina C, S e dell'AT, senza contare che la prematurità stessa è associata ad un aumentato di rischio di TSV.^{21,25,30,49,56,64,65}

Le peculiarità dei singoli fattori di rischio meritano un'analisi più attenta.

Come appena descritto, una condizione che predispone all'insorgenza della TSV è la contiguità della sede di trombosi con le sedi d'infezione, solitamente localizzate nella regione testa-collo (otiti, otomastoiditi e meningiti). Inoltre sebbene la frequenza della TSV accompagnata da infezioni di questo distretto stia diminuendo, grazie allo sviluppo degli antibiotici, è ancora responsabile di un numero importante di trombosi nei bambini di maggiore età.^{5,11,56,30}

Una digressione a parte merita il ruolo del trauma cranico correlato alla trombosi dei seni durali. Heller et al.³⁰ lo riportano come fattore di rischio nel 6,7% dei casi, Stiefel et al.⁵⁸, in uno studio retrospettivo su 131 bambini con ferite al capo, nel 6,1% dei casi. Tutti i pazienti con TSV di quest'ultimo studio presentano un'associazione tra fratture craniche, suggestive per lesioni che incrociano i seni venosi durali, e la possibilità di una trombosi corrispondente. Episodi di TSV si sono verificati anche in pazienti con trauma cranico chiuso in assenza di fratture della calotta cranica. In caso di trauma cranico le sedi di trombosi venosa più frequenti sono il seno sagittale superiore o il trasverso.⁵⁸

Nello studio più recente di Sébire et al.⁵⁶ inoltre il trauma cranico o la chirurgia che determina un danno ai seni venosi, sono un fattore di rischio nel 13% dei casi.

Da segnalare è il fatto che prima del largo utilizzo della chirurgia correttiva precoce, la TSV era una complicanza comune nelle cardiopatie congenite cianogene in pazienti al di sopra dei 2-3 anni di età, mentre ora la rilevanza di queste patologie è molto più limitata.⁵⁶

Per quanto concerne l'importanza dell'anemia e dell'iperomocisteinemia genetica in associazione con la TSV sono disponibili pochi dati, sebbene siano stati riportati singoli casi di iperomocisteinemia ed anemia severa in pazienti con la malattia in esame.⁵⁶

L'iperomocisteinemia, causata geneticamente dalla deficienza di cistationina- β -sintasi e di metilenetetraidrofolato reductasi (MTHFR) o dalla variante termolabile di quest'ultima (polimorfismo C677T), è associata ad un rischio aumentato di trombosi venosa profonda ed infarto del miocardio, ma non è chiaro il suo ruolo

nella TSV nemmeno negli adulti, nè se sia da considerare causa o conseguenza della patologia in esame.^{9,14}

La presenza di anemia è comunemente mascherata dalla emoconcentrazione relativa presente nella fase acuta della TSV e dall'aumento di ferritina, anch'essa una proteina di fase acuta. Inoltre vi è l'ipotesi che l'aumento della produzione di eritropoietina e quindi di reticolociti con maggiori caratteristiche adesive tipico di alcune anemie, predisponga alla TSV.⁵⁶

Le patologie croniche tra cui connettiviti e malattie infiammatorie intestinali, probabilmente favoriscono lo sviluppo di trombosi dei seni venosi in quanto determinano uno stato di ipercoagulabilità acquisito.

I pazienti con tumori maligni quali linfomi, leucemie, neuroblastomi, possono avere inoltre varie alterazioni del sistema di coagulazione in senso protrombotico, sia a causa della neoplasia sia per la chemioterapia a cui vengono sottoposti.³⁸

Sono associate o inducono TSV anche la malformazione aneurismatica della vena di Galeno, le malformazioni arterovenose cerebrali, gli shunts arterovenosi durali, le malformazioni dei seni venosi durali e le malformazioni arterovenose maxillofacciali.

Nella craniostenosi, come in altre malformazioni della base cranica, vi può essere oltre a ciò occlusione dei seni basali, con sviluppo di sindrome da TSV ed alterazioni del circolo.³⁸

Le condizioni associate alla trombosi dei seni venosi nel bambino sono state analizzate da molti studi, ma quello che ancora oggi è ritenuto lo studio di riferimento è lo studio del gruppo canadese (Tab.I).²¹

Tab. I Distribuzione dei fattori di rischio per TSV nei neonati e nei non-neonati.

FATTORI DI RISCHIO PER TSV	NEONATI (%)	NON - NEONATI (%)
PATOLOGIE CRANIOCERVICALI	16	38
Infezioni	10	23
Altro	7	16
MALATTIE ACUTE SISTEMICHE		
Qualsiasi	84	31
Disidratazione	30	21
Complicazioni perinatali *	51	3
Sepsi batterica	16	4
MALATTIE CRONICHE SISTEMICHE		
Qualsiasi	4	60
Malattie del connettivo (es. LES)	1	23
Disordini ematologici	3	20
Neoplasie (es. leucemie)	0	13
Patologie cardiache	0	9
Cateterismo	0	9
STATI PROTROMBOTICI	20	54
Disordini protrombotici	20	39
Sostanze protrombotiche	0	19
ALTRO	12	23

*complicanze perinatali: ipossia, rottura precoce delle membrane, infezioni materne, rottura della placenta e diabete gestazionale. LES: lupus eritematoso sistemico.

E' utile confrontare nei vari lavori presenti in letteratura quale sia l'associazione tra i singoli fattori di rischio e la TSV.

Nello studio di Sébire et al.⁵⁶ su 42 pazienti pediatriche sono stati riportati come fattori di rischio più comuni la presenza di malattie croniche, infezioni recenti (di cui mastoiditi nel 47%), disidratazione, anemia associata o meno a microcitosi (61%) (anemia ferropriva, anemia emolitica, anemia a cellule falciformi e β -talassemia) e disordini protrombotici (62%) (Tab.II).

Come nello studio di Sébire et al.⁵⁶, anche in quello di Vieira et al.⁶⁴ su 53 pazienti e di Wasay et al.⁶⁵ su 70 pazienti, le infezioni, ed in particolar modo quelle del distretto testa-collo, rappresentano la condizione associata alla TSV con frequenza maggiore (57-71%).

Alcune differenze, probabilmente legate anche alla ridotta numerosità dei pazienti coinvolti nei vari studi, si riscontrano osservando quali siano gli altri fattori di rischio più comuni. Nello studio di Vieira et al.⁶⁴ la presenza di uno stato di ipercoagulabilità, secondario a sindrome nefrosica, autoanticorpi materni, LES o terapia con l-asparaginasi, è riportato come secondo fattore più frequente (16%). Altre condizioni associate che sono state evidenziate da questo lavoro sono il trauma, l'embolizzazione arterovenosa, la disidratazione, la neurochirurgia, e condizioni croniche quali la neurofibromatosi I e la sindrome di Sturge-Weber.

Nello studio di Wasay et al.⁶⁵ sono invece le complicanze perinatali a rappresentare il secondo fattore di rischio per frequenza (25%), con una percentuale simile allo studio canadese; alterazioni ematologiche poi sono state evidenziate solo nel 13% dei casi, ed altri fattori, quali sindrome nefrosica,

neoplasie, disidratazione e chemioterapia, in un 10% dei casi. Da tenere in considerazione è però il fatto che in questo studio solo la metà dei pazienti ha effettuato test per l'ipercoagulabilità e questo potrebbe incidere sui risultati.

Tab. II Fattori di rischio della TSV nella popolazione pediatrica a confronto.

STUDIO IN ESAME	FATTORI DI RISCHIO	%
deVeber et al (2001); Canada	Stato protrombotico	32
	Disidratazione	25
	Complicanze perinatali	24
	Infezioni	18
Heller et al (2003); Germania	Stato protrombotico	56
	Infezioni	29
Sébire et al (2005); Europa	Mastoiditi	47
	Stato protrombotico	32
	Altre infezioni	24
	Disidratazione	21
	Chirurgia recente	9
Vieira et al (2007); Portogallo	Infezioni	56
	Stato di ipercoagulabilità	16
	Altro	13
Wasay et al (2008); Stati Uniti	Infezioni	40

Complicanze perinatali	25
Alterazioni ematologiche	13
Altro	10

Lo studio di Fitzgerald et al.²⁵ su 42 neonati e quello di Nwosu et al.⁴⁹ su 59 neonati sono due dei pochi studi presenti in letteratura che analizzano i pazienti con TSV neonatale e con un numero abbastanza consistente di casi (Tab.III).

La disidratazione, le malformazioni cardiache e le infezioni neonatali risultano importanti fattori di rischio in entrambi gli studi sopracitati, in accordo con i dati del registro canadese.^{21,25,49}

Negli studi di Fitzgerald et al.²⁵ e Nwosu et al.⁴⁹ viene inoltre sottolineata l'importanza della presenza di fattori di rischio materni, soprattutto nella prima settimana di vita. Tra i fattori più frequenti, in accordo con la letteratura internazionale, si annoverano preeclampsia/ipertensione (19-26%), diabete gestazionale (17-26%) ed infezioni/febbre (17%); in altre gestanti si sono riscontrati inoltre infezioni da streptococco- β , anomalie nelle perdite di sangue, e nascite pretermine (20%).

La preeclampsia/ipertensione, infatti, rappresenta una condizione di rischio in quanto si caratterizza per uno stato di ipercoagulabilità, mentre il diabete gestazionale è un fattore predisponente la TSV neonatale poichè favorisce il danno vascolare e si associa ad infarti placentari, nonché aumenta a sua volta il rischio di ipertensione/preeclampsia, rottura precoce delle membrane, nascita pretermine e macrosomia.²⁵

Un particolare interessante, sottolineato da Nwosu et al.⁴⁹, è che alcuni fattori di rischio si associano ad una precoce presentazione clinica (entro le 48 ore dalla nascita). Questi fattori sono: preeclampsia/ ipertensione, ipossia/asfissia

neonatale, sofferenza fetale e nascita pretermine.

Tab. III Fattori di rischio di TSV nei neonati a confronto.

STUDIO IN ESAME	FATTORI DI RISCHIO	%
deVeber et al (2001); Canada	Malattia acuta infiammatoria	84
	Complicazioni perinatali	51
	Disidratazione	30
	Sepsi batterica	16
Fitzgerald et al (2006);Indiana	Disidratazione	26
	Malformazioni cardiache	26
	Preeclampsia/ipertensione	26
	Diabete gestazionale	26
	Meningite	10
	Sepsi	7
Nwosu et al (2008); Indiana	Disordini cardiaci congeniti	37
	Anemia	29
	Cianosi	27
	Altre anomalie congenite	22
	Sepsi	17
	Disidratazione	17
	Preeclampsia/ipertensione	19
	Diabete gestazionale	17

Si può comprendere infine come, per indagare l'eziologia della TSV in età pediatrica, vengano ricercati molteplici fattori di rischio, ma non bisogna dimenticare che essi sono in qualche modo correlati con la prognosi che svilupperà il paziente, ed ulteriori studi sono necessari per chiarire quanto è importante questa associazione.

5.1.3.4 STATO PRO-TROMBOTICO E CVT

Non è ancora chiaro il ruolo dello stato pro-trombotico quale fattore di rischio di TSV.⁵¹

Allo scopo di analizzare in modo completo tale condizione, è opportuno conoscere brevemente il ruolo dei singoli fattori dell'emostasi che determinano un aumentato rischio di trombofilia.

Con il termine “*trombofilia*” si intende la tendenza a sviluppare manifestazioni trombotiche in ambito venoso e/o arterioso dovute alla presenza di un disordine ereditario o acquisito dei fattori o degli inibitori della coagulazione o dei componenti del sistema fibrinolitico. La *trombofilia ereditaria* è uno dei principali determinanti del tromboembolismo venoso (VTE) e la presenza di difetti trombofilici ereditari singoli o multipli espone i portatori ad un incremento del rischio di VTE spontaneo (idiopatico o non provocato) e secondario (in situazioni predisponenti) rispetto ai soggetti non portatori.¹⁸.

Tra le anomalie pro-trombotiche si annoverano difetti dei fattori del sistema emostatico, difetti della fibrinolisi e delle piastrine. Le più frequenti sono rappresentate dai polimorfismi dei fattori proteici che costituiscono il sistema coagulativo.

Il fattore V Leiden, la principale causa della resistenza all'effetto anticoagulante della proteina C attivata (APC), è presente in eterozigosi nel 2-15% della popolazione generale di origine caucasica. I portatori eterozigoti di fattore V Leiden hanno un rischio 3-8 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale di sviluppare trombosi venosa, mentre negli omozigoti il rischio è 80

volte superiore.^{4,61}

La mutazione G20210A del gene della protrombina è presente nell'1-4% della popolazione e negli adulti si associa ad un rischio 3 volte superiore rispetto alla norma di sviluppare tromboembolismo venoso. I bambini hanno livelli ridotti di protrombina e raggiungono i livelli adulti solo alla fine dell'adolescenza.³⁹

La proteina C e la proteina S sono anticoagulanti naturali che appartengono al complesso sistema di inibizione dei fattori V e VIII ed il loro deficit determina uno stato pro-trombotico ben riconosciuto. I livelli di proteina C e S sono bassi alla nascita, ma raggiungono i livelli adulti nei primi 6-12 mesi di età.³⁹ La sepsi e le infezioni virali (per esempio la varicella) sono causa di deficit acquisito transitorio di proteina C ed S.

L'antitrombina (AT) è anch'essa un anticoagulante naturale che inibisce diversi fattori della coagulazione legandoli in complessi ad alto peso molecolare, perciò il deficit ereditario ed acquisito di AT si associa ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso.^{4,39}

Anche l'antitrombina è ridotta in età neonatale ed i suoi livelli si normalizzano verso il sesto mese di vita.⁵⁶ I farmaci chemioterapici come l'asparaginasi, e le malattie epatiche, invece riducono i livelli di AT.^{2,4,10}

Il deficit di plasminogeno (che favorisce la fibrinolisi) ed il deficit di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) rappresentano cause rare di tromboembolismo.

La Lipoproteina(a) è una lipoproteina a bassa densità la cui parte glicoproteica condivide una sequenza con il plasminogeno, quindi aumentati livelli di Lipoproteina(a) possono determinare uno stato pro-trombotico per competizione con il plasminogeno ed interferenza nella via fibrinolitica.^{2,10}

La disfunzione delle cellule endoteliali si associa ad un aumentato rischio di tromboembolismo, e contribuisce a determinare il rischio di trombosi nei pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi.

Livelli elevati di omocisteina nel plasma (per esempio associati alla variante termolabile dell'enzima MTHFR) sembrano esercitare il loro effetto protrombotico provocando un danno ossidativo a livello endoteliale.⁴

Il ruolo delle piastrine nella patogenesi del tromboembolismo pediatrico è poco

studiato, anche se polimorfismi nei recettori piastrinici possono favorire la patologia tromboembolica.⁴

I polimorfismi genetici sembrano essere importanti come fattori di rischio perlomeno quanto lo sono negli adulti, e vi è evidenza del loro prevalere nei pazienti pediatrici, però i dati sono discordanti tra loro e non conclusivi.^{7,56}

Nella TSV infantile la frequenza dei disordini pro-trombotici è compresa nel range tra 12-62%^{21,30,56,64}: secondo il gruppo canadese il 32% dei pazienti ha almeno un'anormalità della coagulazione in senso pro-trombotico, e la maggior parte di queste alterazioni sono presenti nei non-neonati (54%). La presenza degli anticorpi anticardiolipina è l'alterazione acquisita più comune, mentre la positività del fattore V Leiden è la più frequente alterazione genetica. Altre alterazioni della coagulazione riscontrate sono: la diminuzione del livello di proteina C, di AT, di proteina S, di fibrinogeno, di plasminogeno, la presenza di lupus anticoagulant o LAC (l'altra categoria di anticorpi antifosfolipidi assieme agli anticorpi anticardiolipina), la resistenza della proteina C attivata, la mutazione protrombinica G20210A, e l'aumento dei livelli di Lipoproteina(a). Da tenere in considerazione che i deficit di AT, proteina C, e proteina S sono in molti casi causati da un disordine acquisito quale l'insufficienza epatica, la sindrome nefrosica, o la coagulazione intravascolare disseminata e spesso i valori di questi fattori della coagulazione si normalizzano ad un esame successivo, così come gli anticorpi antifosfolipidi.²¹

Nello studio tedesco di Reuner et al. del 2008, dall'esame di 78 casi e 201 controlli adulti, si riporta inoltre una forte associazione tra il polimorfismo C46T del gene per il fattore XII in forma omozigote e la TSV, ma ulteriori lavori sono necessari per confermare il valore di questa relazione. Tale polimorfismo è dimostrato essere infatti un fattore di rischio nella trombosi venosa periferica, e l'ipotesi è che predisponga allo sviluppo di TSV in età pediatrica.⁵³

Dal confronto tra diversi studi ci si può rendere conto della variabilità con cui si presenta lo stato di ipercoagulabilità nei pazienti con TSV.

Nello studio di Heller et al. è stato riscontrato nel 56% dei casi di TSV almeno un

fattore pro-trombotico, e solo il livello aumentato di Lipoproteina(a) o il deficit di proteina C in pazienti con sintomatologia clinica suggestiva della patologia sono risultati associati in modo statisticamente significativo alla TSV.³⁰

Nello studio europeo di Sébire, il 62% dei pazienti è risultato avere disordini pro-trombotici. Le anomalie più frequenti sono l'aumento del fattore VIII e la presenza del polimorfismo genetico in forma omozigote per la variante termolabile della MTHFR.⁵⁶

Nello studio di Vieira et al.⁶⁴, a fronte di un numero limitato (n=35) di pazienti analizzati per quanto riguarda lo status emocoagulativo, il 40% di questi ha riportato un'alterazione della coagulazione, tra cui in particolar modo la mutazione del gene per il PAI 1, l'aumento del fattore VIII e gli anticorpi antifosfolipidi.⁵⁶

Per quanto riguarda la popolazione neonatale è difficile trovare degli studi che abbiano analizzato separatamente quali fattori di rischio protrombotico siano i più frequenti. Nello studio di Fitzgerald et al.²⁵ i neonati su cui è stato effettuato lo screening della coagulazione sono solamente 27, e tra questi nessuno ha diminuzione persistente della prot C o S o dell'AT III o la mutazione della protrombina G20210A. Le mutazioni rilevate sono quella eterozigote del fattore V Leiden e quelle della MTHFR (C677T e A1298C).

Allo stato attuale dell'arte non si può evidenziare una significativa associazione tra i singoli fattori pro-trombotici e lo sviluppo di TSV, probabilmente può risultare più utile analizzare il risultato delle interazioni tra essi, per esempio con un test quale quello della TG.³³

Inoltre la presenza di fattori pro-trombotici non sembra essere correlata nemmeno ad una prognosi negativa, cioè allo sviluppo di sequele neurologiche gravi⁶⁴, e non ci sono informazioni sul fatto che un trattamento a lungo termine per gli uni o gli altri disordini pro-trombotici possa ridurre significativamente il rischio di ricorrenza della TSV.²¹

5.1.3.5 CARATTERISTICHE CLINICHE

La TSV può esordire clinicamente in modo molto variabile, sia con sintomi di modica rilevanza, come la cefalea isolata, sia con deficit neurologici severi e di solito multifocali.⁵⁶

Il quadro clinico è spesso subdolo, dato che solo nel 50% dei casi la TSV si presenta con deficit focali od episodi convulsivi, questi ultimi soprattutto quando sono interessate dalla trombosi le vene corticali. Più frequentemente il quadro clinico rispecchia l'ipertensione endocranica.

Lo studio canadese è quello che analizza l'esordio clinico della TSV su un numero più cospicuo di pazienti in modo completo.²¹

Nei non-neonati si riscontrano manifestazioni analoghe a quelle degli adulti, quali segni di ipertensione endocranica (cefalea nel 59% dei casi, depressione del sensorio nel 49% , diplopia e papilledema in proporzioni minori), convulsioni nel 48% dei casi, e segni focali nel 53% dei casi (quali emiparesi, alterazioni del visus, paralisi dei nervi cranici).

Nei neonati invece le convulsioni sono il segno più frequente e più tipico, osservato nel 71% dei casi. Non è raro tuttavia che sintomi neurologici diffusi, come la letargia, possano essere l'unica manifestazione della patologia in esame. Molto più rari sono i sintomi focali (Tab.IV)²¹. Nella popolazione neonatale peraltro si evidenziano anche difficoltà di alimentazione, fontanella tesa, diastasi delle suture, dilatazione delle vene dello scalpo ed edema palpebrale.

Se la TSV è localizzata nel sistema venoso profondo, i segni ed i sintomi all'esordio sono rappresentati da: alterazioni della coscienza, postura decerebrata, modificazioni del tono extrapiramidale e confusione mentale, risultato di infarto del talamo, dei nuclei della base, e della sostanza bianca.²¹

Tab. IV Manifestazioni cliniche in neonati e non-neonati (tabella modificata da deVeber et al., 2001²¹).

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE di TSV	NEONATI (%)	NON -
---------------------------------------	-------------	-------

		NEONATI (%)
CONVULSIONI	71	48
SINT. NEUROLOGICI DIFFUSI	58	90
Depressione sensorio	36	49
Cefalea	0	59
Movimenti involontari agitati	20	14
Papilledema	0	22
SINT. NEUROLOGICI FOCALI	29	53
Emiparesi	6	19
Deficit del visus	0	18
Paralisi dei nervi cranici	7	11
Atassia	0	7
Disturbi della parola	0	7
Deficit sensitivo	0	3
ALTRO	25	10
NESSUNO	67	46

Un quadro più preciso della situazione si ottiene confrontando i dati acquisiti nello studio canadese con altri presenti in letteratura e precedentemente citati (Error: Reference source not found).

Lo studio di Wasay et al.⁶⁵ e quello di Heller et al.³⁰ evidenziano dati concordanti con il registro canadese, annoverando tra i sintomi di presentazione più frequenti

le convulsioni (38-59%), il coma (30%), la cefalea (18-32%) ed i deficit motori (3-21%).

Anche lo studio di Vieira et al.⁶⁴ riporta sintomi e segni concordanti con quelli evidenziati in altri studi, ma, a differenza di questi ultimi, considera in modo isolato dalle altre modalità d'esordio la presenza di sindrome da ipertensione endocranica (cefalea, papilledema, vomito e paralisi del VI nervo cranico). Essa è presente nel 28% dei pazienti con TSV e risulta associata con trombosi del seno venoso laterale e mastoidite; inoltre alterazioni dello stato di coscienza sono presenti nel 36% dei pazienti, più frequentemente nei pazienti con la trombosi del seno retto. Le convulsioni, infine, sono più comuni nei neonati rispetto ai non-neonati (83% vs 17%), in associazione con la trombosi del seno saggitale superiore e del seno retto.⁶⁴

Tab. V Presentazione clinica della TSV nella popolazione pediatrica a confronto.

STUDIO IN ESAME	PRESENTAZIONE CLINICA	%
deVeber et al (2001); Canada	Convulsioni	58
	Cefalea	34
	Emiparesi	13
	Papilledema	12
Heller et al (2003); Germania	Convulsioni	38
	Cefalea	32
	Deficit motori	3
Sébire et al (2005); Europa	Cefalea	68
	Convulsioni	40

	Emiparesi	33
Wasay et al (2008) ; Stati Uniti	Convulsioni	59
	Coma	30
	Deficit motori	21
	Cefalea	18

Nello studio di Fritzgerald et al. ²⁵, condotto esclusivamente sui neonati, le convulsioni sono il segno di esordio più frequente (57% dei casi), ma la maggior parte dei neonati presenta segni multipli e aspecifici (67%). Altre manifestazioni sono apnea o distress respiratorio, diminuzione dell'appetito, letargia e ipotonia (Tab. VI).

Lo studio di Nwosu et al. ⁴⁹ svolto su 59 neonati con TSV conferma come le manifestazioni cliniche più frequenti siano aspecifiche: difficoltà respiratorie, ipossia, convulsioni, diminuzione dell'appetito e perdita di peso, ipotonia, apnea e letargia. Altre caratteristiche cliniche riscontrate sono alterazioni della frequenza cardiaca, ittero, ipertono, irritabilità, fontanella tesa e nel 32% i neonati si sono presentati con manifestazioni neurologiche severe che hanno richiesto dosi maggiori di antiepilettici e sedativi e/o combinazione di più farmaci. Inoltre questo studio rileva come vi sia un'associazione tra la TSV presentatasi clinicamente entro le prime 48 ore dalla nascita e la presenza di difficoltà respiratorie, ipossia e ipotonia. ⁴⁹

Tutti gli studi evidenziano quindi come le convulsioni siano uno dei segni di esordio più frequenti di TSV in età neonatale.

Tab. VI Presentazione clinica della TSV nella popolazione neonatale a confronto.

STUDIO IN ESAME	PRESENTAZIONE CLINICA	%
deVeber et al (2001); Canada	Convulsioni	71
	Depressione del sensorio	36
	Movimenti involontari agitati	20
Fritzgerald et al (2006); Indiana	Convulsioni	57
	Difficoltà respiratorie	19
	Apnea	19
	Difficoltà nell'alimentazione	12
Nwosu et al (2008); Indiana	Difficoltà respiratorie	73
	Ipossia	69
	Convulsioni	59
	Difficoltà nell'alimentazione	58
	Ipotonia	58
	Apnea	47
	Letargia	42

5.1.3.6 NEUROIMAGING E SEDE DELLA TROMBOSI

L'esame di scelta per la diagnosi di TSV è attualmente la Risonanza Magnetica (magnetic resonance o RM) Cerebrale con angiorisonanza in fase venosa; la sensibilità aumenta nel caso si utilizzi gadolinio.⁹

La RM in fase subacuta può consentire la visualizzazione del trombo, dato il suo

alto segnale nelle sequenze pesata in T1, tanto che spesso l' angio-RM venosa non viene neppure richiesta perché non necessaria. In fase acuta invece il trombo è isointenso in sequenza pesata in T1 e ipointenso in sequenza T2, e può essere confuso con il segnale dato dal flusso di sangue venoso. Per dimostrare l'assenza di flusso nel seno trombizzato è quindi necessaria l' angio-RM venosa.

In ogni caso sia la RM che l' angio-RM venosa sono tecniche non esenti dalla possibilità di riportare artefatti di flusso e nei casi dubbi una tecnica endoluminale quale la venografia TC (Tomografia Computerizzata) ad alta risoluzione o l'angiografia a sottrazione digitale si rivela adatta a confermare la presenza di TSV in modo più chiaro.⁵⁶

E' possibile che le immagini angio-RM diano falsi positivi nel caso di seni venosi e vene con flusso rallentato; in particolare questa limitazione tecnica è problematica nei neonati, soprattutto per quanto riguarda l'aspetto del seno sagittale superiore posteriore, il cui calibro diminuito può essere attribuito all'età neonatale, al flusso diminuito, ed alla forma dei vasi cerebrali.^{51,60}

Bisogna considerare inoltre che possono essere presenti numerose varianti anatomiche (ad esempio seni ipoplastici) in particolar modo tra i seni venosi superficiali.⁹

La TC è una metodica estremamente meno sensibile della RM. Nei pazienti pediatrici la TC eseguita su pazienti risultati positivi per TSV all'angio-RM venosa non ha rivelato la patologia nel 16% dei pazienti.²¹

Studi precedenti a quello canadese hanno suggerito per contro che la TC può dare anche falsi positivi a causa di un ematocrito aumentato, della diminuzione di densità della sostanza bianca e del rallentamento del flusso venoso che possono mimare il "delta sign".²¹

Negli adulti la sensibilità e la specificità della TC cerebrale nel diagnosticare la TSV è rispettivamente del 68% e 52%. Una densità lineare in sede dei seni venosi

è rivelata dalla TC senza mezzo di contrasto nel 1-5% dei casi, mentre segni indiretti di TSV rilevabili alla TC sono infarti emorragici, infarti multifocali, ed edema cerebrale diffuso. La sensibilità diagnostica è aumentata dall'utilizzo del mezzo di contrasto. Essa rivela l' "empty delta sign" nel 10-30% dei casi, ed altri segni rilevabili sono la non-opacizzazione della vena/del seno, l'allargamento del seno cavernoso e l'aumento di contrasto focale o tentoriale.²³

La TC, a causa del breve tempo di acquisizione e della sua accessibilità, può risultare una tecnica neuroradiologica utile in molti casi per studiare i neonati, i quali possono non essere stabili a lungo dal punto di vista clinico, ed i pazienti in fase critica.⁶⁰

L'utilizzo dell'angio-TC, sebbene possa essere utile nell'adulto, nel bambino possiede alcuni svantaggi importanti quali l'alta esposizione alle radiazioni e la rapidità d'iniezione del mezzo di contrasto.⁹

L'utilità dell'ecografia cerebrale transfontanellare è limitata alla rilevazione della trombosi cerebrale nei neonati, nei quali ha rivelato l'83% delle CVT viste alla RM/angio-RM.^{9,21}

In particolare l'ultrasonografia Color Doppler è utile per identificare la trombosi nel seno sagittale superiore e nel seno trasverso, mentre la mancata visualizzazione di vasi venosi profondi (come le vene cerebrali interne) può essere considerata solamente indice di sospetto di TSV. In quest'ultimo caso, infatti, è difficile visualizzare in modo diretto il trombo.⁵¹

Per quanto riguarda la sede della trombosi, il sistema venoso superficiale è più frequentemente coinvolto (76-86%) rispetto a quello profondo (14-38%), senza differenze significative tra neonati e non. Seni venosi multipli sono coinvolti nel 49% dei casi.^{21,56}

Il più frequente interessamento del sistema venoso superficiale potrebbe essere solo apparente, per la difficoltà di diagnosi della TSV nel sistema venoso profondo.^{21,56}

Tra i seni superficiali, nelle varie le casistiche, la trombosi si localizza principalmente nel seno sagittale superiore (55-62%) ed in secondo luogo nel seno trasverso (14-51%).^{21,56,60,65} In circa la metà dei casi, inoltre, la trombosi nel seno sagittale superiore è presente in associazione con quella del seno trasverso.

51

Anche nella popolazione neonatale i due seni più frequentemente coinvolti sono gli stessi, sempre con una prevalenza maggiore del seno sagittale superiore (67-71%) (Error: Reference source not found).^{25,49}

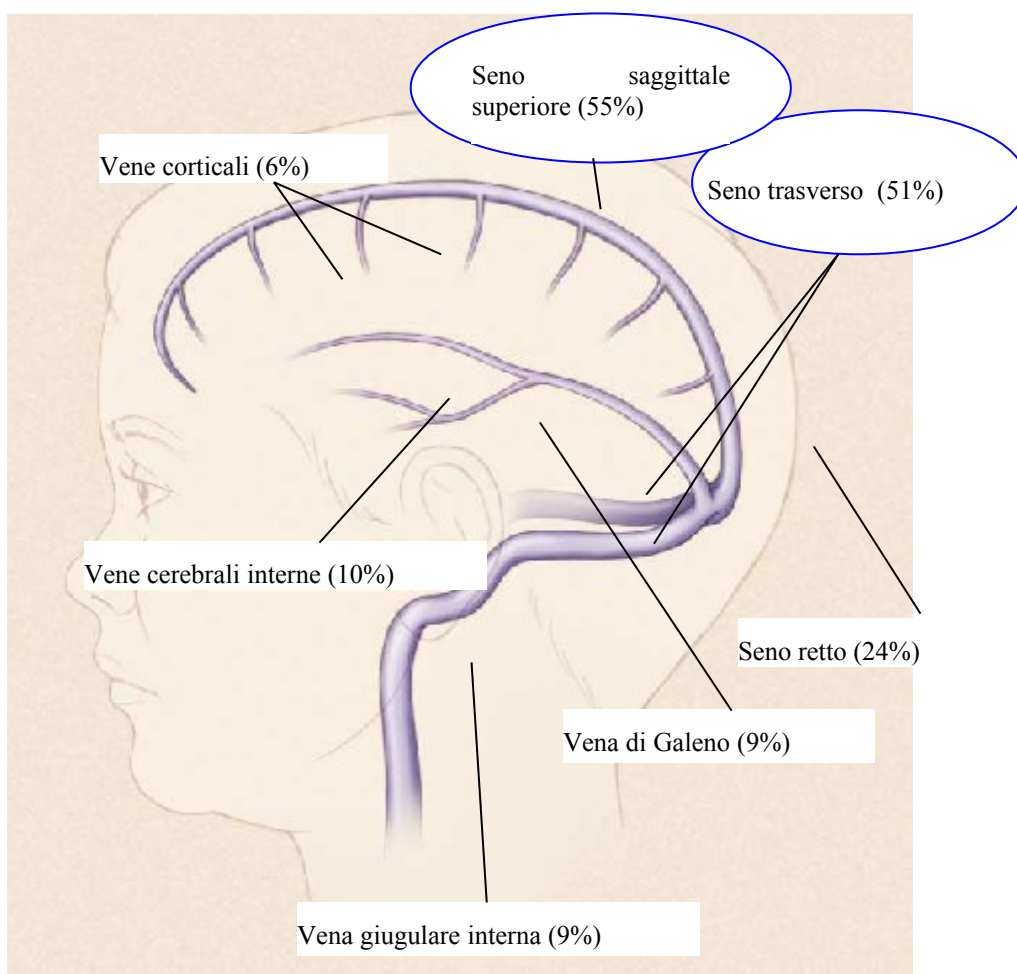


Fig. 2 Sedi maggiormente suscettibili di trombosi venosa cerebrale

con relativa frequenza di coinvolgimento in parentesi (*deVeber et al., 2001*²¹).

5.1.3.7 OUTCOME

La TSV infantile rimane una patologia gravata da esiti neurologici permanenti in un'elevata percentuale di pazienti (38-62%) e da una non trascurabile percentuale di mortalità (8-13%).

La mortalità, inoltre, risulta ancora più alta in epoca neonatale (25%).^{21,56,65}

Dai dati del registro canadese risulta infatti che il 38% dei pazienti sviluppa deficit neurologici, mentre l'8% va incontro a decesso, attribuibile alla TSV solo nella metà dei casi.

I deficit più frequentemente riscontrati sono quelli motori (80%), ma in misura minore i pazienti sviluppano deficit cognitivi (10%), ritardo dello sviluppo (9%), ritardo del linguaggio (6%), deficit visivi (6%), o altri tipi di deficit (26%).

In seguito alla TSV i bambini spesso sviluppano convulsioni, che persistono nel 20% dei neonati e nell'11% dei non-neonati, ed alcuni pazienti sviluppano trombosi ricorrente sintomatica (13%), nella maggior parte dei casi cerebrale.²¹

Se si considerano gli studi che riguardano solo i neonati, quello di Fitzgerald et al.²⁵ riporta la presenza di alterazioni cognitive nel 59% dei casi, di paralisi cerebrale nel 67% dei casi, e di convulsioni nel 41%. Nel complesso circa l'80% dei neonati seguiti al follow-up ha presentato sequele neurologiche a lungo termine (deficit cognitivi, motori e/o epilessia), verosimilmente perché i neonati tollerano peggio rispetto ai bambini più grandi la trombosi cerebrale.

Nello studio di Nwosu et al.⁴⁹ si è notato inoltre come nella popolazione neonatale la presenza o meno di convulsioni severe all'esordio non correli con il grado di coinvolgimento dei seni venosi e solo marginalmente sia associata con lo sviluppo di emorragia.

Negli adulti una prognosi negativa è associata alla presenza in fase acuta di alterazioni della coscienza, trombosi del sistema venoso profondo, emorragia dell'emisfero destro e lesioni in fossa cranica posteriore. Questi fattori mantengono il loro significato prognostico nel tempo.

I fattori prognostici negativi che sono stati evidenziati nella TSV infantile sono i seguenti: giovane età, coma all'esordio, convulsioni, deficit neurologici focali, correlazione con alcune sedi di trombosi venosa, in particolare il coinvolgimento del sistema venoso profondo e/o del seno sagittale superiore e trombosi venosa diffusa.^{21,56,64}

L'età maggiore, la mancanza di anomalie parenchimali, l'assunzione di terapia anticoagulante, ed il coinvolgimento del seno laterale e/o sigmoideo sono invece fattori prognostici di un migliore outcome cognitivo.^{21,56}

Nei neonati sono da segnalare inoltre come fattori prognostici negativi soprattutto l'infarto alla diagnosi e le complicanze perinatali.²⁰

La ricanalizzazione dei seni venosi colpiti da trombosi si verifica nel 40-70% dei casi a seconda dei diversi studi.^{30,56,64}

Nei pazienti pediatrici in teoria la ricanalizzazione può essere vista come un risultato importante del trattamento della TSV, ma più studi sottolineano come a lungo termine la ricanalizzazione in realtà non correli con una prognosi migliore.^{56,59,64}

Secondo i dati di uno studio collaborativo Europeo basato su 384 pazienti con TSV la ricorrenza di trombosi venosa (TV) dopo un episodio di TSV si è verificata nel 6% dei casi, nel 70% dei quali entro 6 mesi dal primo episodio, mentre la ricorrenza della trombosi nel solo distretto cerebrale, è stata evidenziata nel 3% dei casi (su un totale di 266 pazienti seguiti al follow-up neuroradiologico), e può quindi essere considerata un avvenimento raro.³⁷ Questa frequenza è simile a quella riportata dallo studio canadese e negli studi effettuati sugli adulti (2,2-12%).^{9,21}

Nel predire l'eventualità di ricorrenza della TV in pazienti che hanno già avuto un episodio di TSV sono importanti alcuni fattori: età all'esordio della TSV (> di 2 anni), non assunzione di terapia anticoagulante, mancata ricanalizzazione dei seni venosi, presenza della mutazione G20210A nel gene per la protrombina.³⁷

Il rischio di ricorrenza di CSVT a lungo termine sembra invece correlato alle condizioni croniche, all'anemia od alla sindrome nefrosica, e vi è l'ipotesi che il sistema venoso possa essere alterato in modo da predisporre alcuni pazienti ad ulteriori eventi neurologici.⁵⁶

5.1.3.8 TERAPIA

Il trattamento dei bambini con CSVT prevede la terapia di supporto o sintomatica e la terapia della trombosi stessa.

La prima è una parte essenziale nella gestione della TSV e può influenzare l'outcome. Comprende:

- un'adeguata idratazione;
- l'uso di antibiotici o della chirurgia in caso di infezioni craniche;
- il controllo farmacologico delle crisi convulsive;
- misure atte a diminuire l'aumentata ICP (steroidi, acetazolamide o nei casi non responsivi alla terapia l'utilizzo di uno shunt spino-peritoneale) con lo stretto monitoraggio del fundus oculi per rilevare l'eventuale compressione del nervo ottico;
- il controllo di febbre, anemia, iper- o ipoglicemia e pressione sanguigna.

Infine, nel caso di idrocefalo persistente, resistente alla terapia medica, può essere necessario il posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale.

La TSV associata ad otomastoidite è trattata con antibioticoterapia ad alte dosi, ed eventualmente l'uso di un drenaggio transtimpanico; solo nei casi refrattari è poi consigliata la mastoidectomia.^{9,48}

Per quanto riguarda il trattamento della trombosi è indicato l'uso di farmaci anticoagulanti, quali l'eparina non frazionata (UFH o unfractionated heparin), l'eparina a basso peso molecolare (LMWH o low molecular-weight heparin) e gli antagonisti della vitamina K (VKAs o vitamin K antagonists), anche se in realtà

questi ultimi sono poco usati.

Di fatto non esistono studi randomizzati sull'uso della terapia anticoagulante in età pediatrica, e le linee guida disponibili si basano su studi condotti sull'adulto, anche se molte sono le differenze tra adulti e bambini.^{48,54}

Ci sono comunque evidenze relative all'età pediatrica secondo cui la terapia anticoagulante è priva di effetti avversi.^{19,21,25,30,36,37,47,55,56}

Il razionale per l'uso di questi farmaci è evitare la propagazione del trombo, prevenire la ricorrenza di trombosi, favorire la ricanalizzazione, in modo da ridurre l'ICP e limitare eventuali danni secondari (infarto venoso ischemico ed infarto emorragico). A fronte di queste indicazioni deve essere sempre considerato il rischio di favorire l'insorgenza di emorragie, compresa quella intracranica, anche se non vi è evidenza che vi sia un aumento del rischio dell'estensione dell'emorragia nel caso in cui in pazienti con infarto emorragico sia somministrata la terapia anticoagulante.^{16,48}

Le più recenti linee guida internazionali sono state stilate nel 2008 dall'American College of Chest Physicians (ACCP) e dall'American Heart Association Stroke Council assieme al Council on Cardiovascular Disease in the Young.^{48,54}

La LMWH è diventato il farmaco di prima scelta nella maggior parte dei pazienti pediatrici, sia per la terapia del tromboembolismo (in fase acuta e di mantenimento) che per la profilassi. In ogni caso non sono state osservate differenze significative per quanto concerne l'efficacia della LMWH rispetto alla UFH, ma viene preferito l'utilizzo della LMWH in quanto possiede una maggiore maneggevolezza nella somministrazione e nel monitoraggio.¹⁶

Nella tabella VII sono schematizzati i suggerimenti forniti dalle linee guida.

Da queste ultime emerge che viene raccomandato di prolungare la terapia anticoagulante fino a 6 mesi qualora a 3 mesi la ricanalizzazione non sia

completa.⁴⁸ Di fatto non ci sono evidenze chiare che la mancata ricanalizzazione si associ ad un peggiore outcome clinico, essa tuttavia potrebbe predisporre ad un maggior rischio di recidiva.^{59,64} Secondo lo studio multicentrico Europeo, inoltre, il prolungamento della profilassi andrebbe continuato in particolare nei pazienti ad elevato rischio trombotico (età maggiore di 2 anni portatori di mutazione protrombinica G2010A, TSV idiopatica, episodi pregressi di TV).³⁷

Un'ulteriore possibilità terapeutica è rappresentata dalla trombolisi o dalla trombectomia. Il razionale per la scelta di tali terapie è ottenere la ricanalizzazione del vaso affetto e non permettere un ulteriore deterioramento clinico.^{16,44}

Il rischio a cui si sottopone il paziente è però quello di avere una maggiore possibilità di sviluppare emorragia, rispetto a quello legato alla somministrazione di sola terapia anticoagulante.¹⁶

In pratica non c'è evidenza in letteratura riguardante l'efficacia e la sicurezza della trombolisi e della trombectomia nella TSV. I pochi dati disponibili in questo campo sono limitati a case reports o a piccoli studi che riportano apparentemente un successo di tali terapie in casi isolati di pazienti in condizioni severe, come il coma e la trombosi estesa del sistema venoso cerebrale.⁴⁸

Le ultime linee guida consigliano perciò l'utilizzo di questi trattamenti in pazienti selezionati con TSV severa, che non mostrino miglioramento dopo terapia con UFH, dimostrando di tenere in considerazione i rischi emorragici correlati al loro impiego (Tab.VII).^{16,44,48}

Tab. VII Trattamento della TSV pediatrica secondo le linee guida ACCP 2008 (Chest 2008).⁴⁸

TSV senza emorragia intracranica significativa	UFH o LMWH in fase acuta poi LMWH (o VKAs) per almeno 3 mesi (<i>grado 1B</i>)*.
	Se manca la ricanalizzazione radiologica completa dopo 3 mesi o persistono i sintomi, continuare il trattamento anticoagulante per altri 3 mesi (<i>grado 2C</i>).
TSV con segni di emorragia significativa	Controllo neuroradiologico a 5-7 giorni. Se la trombosi progredisce iniziare il trattamento anticoagulante (<i>grado 2C</i>).
TSV estesa, con compromissione neurologica severa del paziente	Valutare terapia trombolitica o trombectomia o decompressione chirurgica, se non si osserva miglioramento dopo iniziale somministrazione di UFH (<i>grado 2C</i>).
TSV in pazienti con condizioni predisponenti (es. sindrome nefrosica, l-asparaginasi...)	Valutare la ripresa di profilassi anti-coagulante qualora la situazione di rischio si ripresenti (<i>grado 2C</i>).

* in parentesi è indicato il grado di evidenza della raccomandazione terapeutica.

Le linee guida per la TSV neonatale sono simili a quelle precedentemente descritte, ma un importante punto da tenere in considerazione è che i neonati hanno un rischio maggiore di sviluppare infarto emorragico rispetto ai non-neonati. Per questo motivo nei neonati con infarto emorragico od emorragia in altri distretti con TSV, il trattamento anticoagulante è consigliato solo se ad un controllo neuroradiologico dopo 5-7 giorni si osserva la progressione della trombosi. (Error: Reference source not found).⁴⁸

Per quanto concerne la durata della terapia anticoagulante dei neonati con TSV ci sono evidenze che ricanalizzino più velocemente dei non-neonati. Viene consigliato pertanto di valutare la ricanalizzazione a 6 settimane e di continuare la terapia per altre 6 settimane solo nei casi di ricanalizzazione incompleta.⁴⁸

Tab. VIII Trattamento della TSV neonatale secondo le linee guida ACCP 2008 (Chest 2008).⁴⁸

TSV senza emorragia intracranica significativa	UFH o LMWH in fase acuta (5-7 giorni), poi LMWH (o VKAs) per un periodo che va da 6 settimane fino a un max di 3 mesi (<i>grado 2c</i>)*.
TSV con segni di emorragia significativa	Controllo neuroradiologico della trombosi a 5-7 giorni. Se la trombosi progredisce iniziare il trattamento anticoagulante (<i>grado 2c</i>).

* in parentesi è indicato il grado di evidenza della raccomandazione terapeutica.

5.2 VALUTAZIONE DELLA TROMBINO GENERAZIONE

5.2.1 I TEST DI TROMBINO GENERAZIONE

5.2.1.1 PERCHE' MISURARE LA TROMBINA?

Attualmente lo studio della coagulazione e delle sue alterazioni trombofiliche si basa prevalentemente su test globali poco significativi in quanto poco sensibili a deficit anche clinicamente rilevanti, come il tempo di protrombina (PT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), e sul dosaggio e la ricerca dei difetti noti di singoli fattori coinvolti nel processo emostatico.

Nella coagulazione il ruolo centrale è però assunto dalla generazione della trombina (trombino generazione o TG) poichè essa rispecchia l'efficienza complessiva dell'intero processo emostatico data dall'interazione dei singoli fattori, e quindi il potenziale emostatico di un soggetto.

Più del 95% della trombina, infatti, si forma dopo che si è creato il trombo, e il tempo che impiega il trombo a formarsi può anche non correlare con la quantità di trombina. Quindi i test emocoagulativi globali classici (PT e aPTT) che si riferiscono al tempo di formazione del trombo, sono influenzati da meno del 5% della trombina generata nel campione, e per questo sono considerati meno significativi nel rispecchiare l'efficienza della coagulazione.³³

La TG è stata oggetto di studio e di interesse scientifico fin dagli anni '80, ma solo recentemente si è riusciti a sviluppare delle metodiche che permettano di ottenere in modo riproducibile la curva della trombino generazione (trombogramma) e quindi potenzialmente utilizzabili anche in laboratori clinici (*test in vitro*).

I parametri del trombogramma, tra cui soprattutto l'area sottesa dalla curva (potenziale endogeno di trombina o ETP) e il picco di generazione della trombina, possono essere usati per stabilire quale sia lo stato di iper- o ipocoagulabilità nel paziente.

La curva di TG inoltre si è dimostrata sensibile ai trattamenti antitrombotici da un lato ed antiemorragici dall'altro, modificandosi per effetto di questi. I dati disponibili indicano infatti che condizioni (congenite, acquisite, indotte dai farmaci) che aumentano la TG causano tutte una tendenza trombotica e quelle che la diminuiscono prevengono la trombosi ma, sotto ad un certo limite, causano il sanguinamento.

Vi sono numerose evidenze in letteratura infatti che l'aumento o la diminuzione della TG, correlino rispettivamente con il rischio trombotico ed emorragico.³³

Si può concludere quindi che dalla TG si possano ottenere informazioni sulla trombofilia che l'analisi dei singoli fattori della coagulazione non fornisce.

Proprio la complessità dei meccanismi che caratterizzano il processo/sistema emostatico è indice che è appropriato analizzare il processo nella sua globalità oltre che attraverso lo studio dei singoli fattori che vi partecipano, indagando cioè il fenotipo coagulativo piuttosto e/o oltre che il genotipo dei singoli fattori.

La TG sembra quindi uno strumento potenzialmente in grado di migliorare l'efficacia dello studio laboratoristico dell'emostasi.^{3,33,62}

5.2.1.2 RUOLO DELLA TROMBINA NEL PROCESSO EMOSTATICO.

La trombina assume un ruolo centrale nel processo emostatico, in quanto non solo rappresenta il prodotto comune del processo coagulativo, ma interagisce anche con i meccanismi di regolazione dello stesso essendone uno dei principali modulatori.

Per comprendere meglio il ruolo della TG nella coagulazione, è necessario considerare il processo dell'emostasi in modo più dinamico rispetto al pensiero corrente.

Innanzitutto è utile ricordare che coagulazione ed emostasi non sono sinonimi. La prima si identifica con la formazione del coagulo, e riflette perciò solo un aspetto dell'emostasi, quest'ultima rappresenta invece un sistema più esteso e complesso che comprende l'insieme dei meccanismi pro-coagulanti e anti-coagulanti e che ha come risultato finale la produzione di trombina (Error: Reference source not found)

E' opinione comune che il processo emostatico sia suddiviso in una prima fase (*emostasi primaria*), nella quale le piastrine riparano la parete del vaso, che determina il tempo di sanguinamento, ed in una seconda fase (*emostasi secondaria*), che corrisponde alla fase di formazione del trombo, in cui viene prodotta la trombina come risultato dell'attivazione della cascata della coagulazione e rende più solido il tappo di piastrine.

Lo studio dello svolgimento della cascata coagulativa, ovvero dell'emostasi secondaria, ha portato all'identificazione della *via estrinseca* (esplorata in vitro dal PTT) avviata dall'esposizione del fattore tissutale (tissue factor o TF) che attraverso il contatto con il fattore VII conduce all'attivazione del fattore X, e della *via intrinseca* (riprodotta in vitro dal PT), che rappresenterebbe invece la capacità spontanea del plasma di formare il coagulo in assenza di TF attraverso l'attivazione del fattore X da parte del fattore IX, passando per l'azione dei fattori XI e XII.

Attualmente, tuttavia, si è giunti a comprendere che in vivo il processo emostatico fisiologico non è la conseguenza dell'attivazione di una sequenza lineare di enzimi, ma piuttosto una rete di interazioni simultanee modulate dallo stesso processo di TG. Analogamente si è compreso che la separazione di via intrinseca ed estrinseca non esiste in vivo, ma è ottenuta in vitro ricreando condizioni sperimentali non fisiologiche.^{3,41,43}

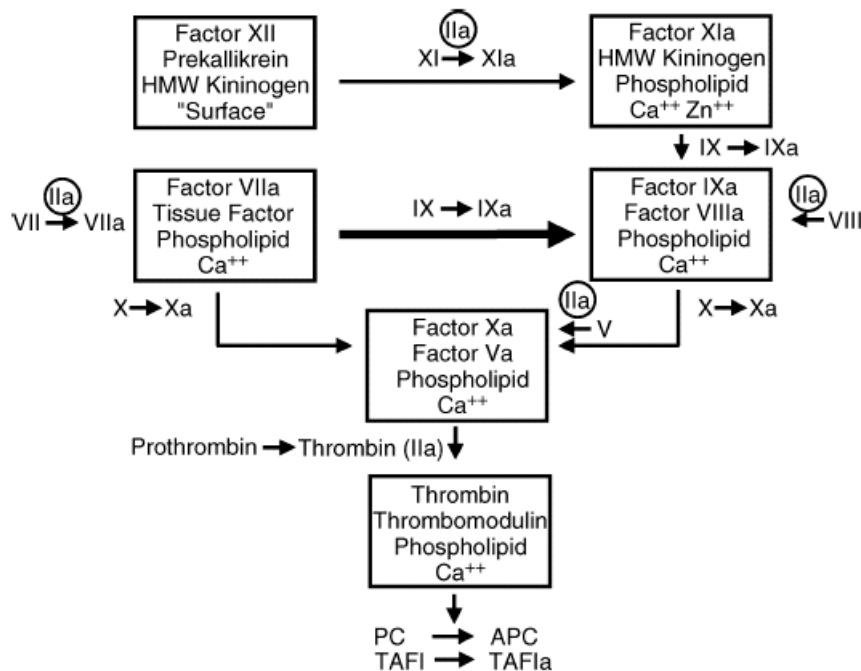


Fig. 3 Reazioni del sistema emostatico. (Da Mann et al, 2003⁴⁵)

TAFI: thrombin activated fibrynolysis inhibitor. PC: proteina C. APC: proteina C attivata.

In condizioni fisiologiche la reazione del sistema emostatico inizia con la transiente esposizione da parte dell'endotelio danneggiato del TF, recettore di membrana che normalmente è invece compartimentalizzato o mantenuto inattivo da sistemi di regolazione. Il TF lega il fattore VII attivato (FVIIa) normalmente presente nel plasma in piccole quantità, e un primo sistema di regolazione è determinato dalla competizione del Fattore VII e FVIIa per il legame con il TF. Quando si lega al TF il FVIIa (*complesso estrinseco*) diviene un efficiente attivatore del fattore IX (FIX) e soprattutto del fattore X (FX). Questa iniziale quota di fattore X attivato (FXa), in presenza di fosfolipidi converte la protrombina in trombina anche se con scarsa efficienza (*fase iniziale dell'emostasi*). Contemporaneamente il FXa contribuisce ad attivare altro FIX ed i piccoli quantitativi di trombina che si formano iniziano ad attivare le piastrine ed a convertire i fattori V e VIII in FVa e FVIIIa, mettendo in atto un feedback positivo. Questi ultimi due fattori, infatti, rappresentano i principali attivatori dei FX e FIX e del loro sito di legame alla superficie attivata delle piastrine. FVa e FXa legati alle piastrine formano il *complesso protrombinasi*, mentre il l'insieme del FIXa legato alle piastrine attraverso il FVIIIa rappresenta il *complesso intrinseco*. Ogni complesso è 10^4 - 10^6 volte più attivo dei singoli fattori verso i propri substrati e questo porta all'amplificazione del processo emostatico con produzione di grandi quantità di trombina (*fase di propagazione dell'emostasi*). Anche il FXa contribuisce ad attivare i FV e FVIII e la trombina contribuisce ad attivare il FIX così che nella fase di propagazione la classica via intrinseca diviene preminente. Il compito della trombina poi è di trasformare il fibrinogeno in fibrina per permettere la formazione del coagulo.

Nello stesso tempo si avviano i sistemi inibitori che attuano un feedback negativo:

1. il Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) è il principale inibitore del complesso estrinseco ed è attivato dal complesso trombina-trombomodulina. Esso agisce principalmente sul FXa e appunto sul complesso FVIIa-TF-FXa regolando la fase di iniziazione della reazione;

2. l'antitrombina (AT) che normalmente è presente nel sangue in concentrazioni doppie rispetto alla trombina, neutralizza l'azione di tutti i fattori della coagulazione legandoli in complessi ad alto peso molecolare;
3. la trombina stessa inoltre mette in atto anche un altro dei principali feedback negativi: la via della proteina C attivata. Il complesso trombina-trombomodulina attiva infatti anche la proteina C, trasformandola in proteina C attivata (APC). L'APC si lega ai FVa e FVIIIa competendo con i FIXa e FXa e li inattiva per proteolisi. Questa via subisce a sua volta un feedback negativo: i prodotti della proteolisi (FXai e FIXai) a loro volta inibiscono l'azione dell'APC.^{3,8,40,45}

La produzione finale di trombina, quindi, è il risultato di un sistema intricato e finemente regolato, il cui funzionamento non può essere stimato dalla misura in vitro di singoli fattori, né dalla riproduzione dell'emostasi in presenza di solo una parte dei reagenti coinvolti (come avviene nell'esecuzione di PT e aPTT). È stato dimostrato inoltre che anche alterazioni nella concentrazione di fattori proteici all'interno dei normali intervalli di riferimento possono avere un effetto significativo nella quantità di trombina che si forma.⁴⁵

Viepiù la trombina è l'attivatore più potente delle piastrine e d'altro canto sulla membrana attivata di queste ultime sono presenti fosfolipidi procoagulanti che favoriscono una TG esplosiva, a suggerire che trombina e piastrine interagiscano strettamente fin dall'inizio del processo emostatico.¹³

Questa interazione piastrine-processo di formazione del trombo, in cui il TF circolante gioca un ruolo chiave, è probabilmente il meccanismo di feedback positivo più importante in tutta l'emostasi ed è responsabile dell'arrestarsi improvviso del sanguinamento.³³

La TG non assume un ruolo centrale solo nel processo emostatico, ma anche

nell'espansione del trombo, specie a velocità di flusso basse o intermedie (vene e grandi arterie).³³

Quando la trombina raggiunge una concentrazione sufficiente, infatti, promuove in modo autocatalitico la formazione di ulteriore trombina e quindi la crescita del trombo. La quantità di trombina che viene generata determina l'estensione del trombo e ne previene la lisi attivando gli inibitori della fibrinolisi. Inoltre la trombina generata recluta e attiva nuove piastrine, che a loro volta favoriscono la formazione della prima. La trombina infine agisce sulle cellule endoteliali vicine alla sede di trombosi per favorire la riparazione vascolare e induce la proliferazione delle cellule circostanti.^{32,33}

5.2.1.3 LA MISURA DELLA TROMBINO GENERAZIONE

La TG, che come suscritto, rispecchia il processo emostatico di formazione della trombina, si traduce nel trombogramma.

Il trombogramma, cioè la curva di formazione della trombina, rappresenta la variazione nel tempo della concentrazione di trombina nel plasma durante il processo emostatico e la sua forma generica è indipendente dal sistema di misurazione utilizzato.^{32,33,45}

Il trombogramma ed i parametri da esso ricavati sono rappresentati in figura 4 e 5.

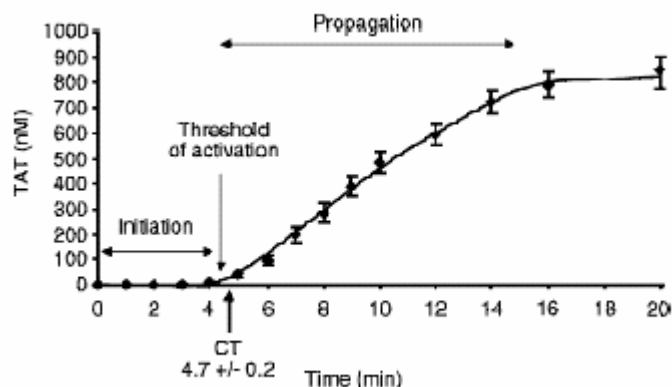


Fig. 4 Andamento della TG (Mann et al, 2003⁴⁵)

CT = tempo di formazione del coagulo, TAT= complesso trombina-antitrombina, che rappresenta la formazione di trombina.

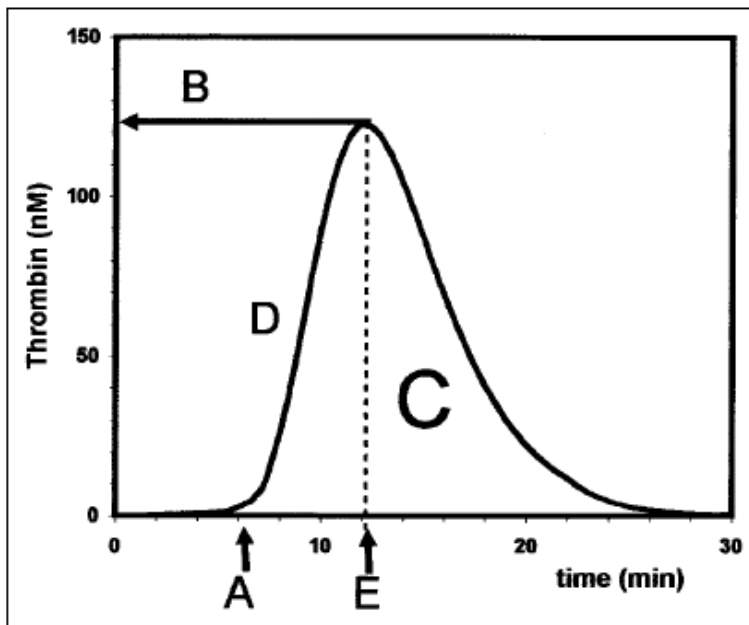


Fig. 5 I parametri del trombogramma (vedi testo) (Hemker et al, 2006³³)

Dalla curva di trombino generazione si possono determinare 5 parametri: (Error: Reference source not found).

- A. Tempo di inizio (lag time), misurato in minuti (min)
- B. Altezza del picco (peak height), misurato in nanomoli su litro (nmol/L)
- C. Potenziale endogeno di trombina (endogenous thrombin potential, ETP) misurato in nanomoli/litro nell'unità di tempo (nmol/L.min)
- D. Massima pendenza della salita (nmol/min)
- E. Tempo di picco (time to peak), anch'esso misurato in minuti (min)

Alcuni considerano anche il tempo di chiusura (time to tail), in minuti (min).

La TG riflette le due fasi della coagulazione: la *fase d'inizio* e la *fase della propagazione* (o di *produzione*).

La fase di inizio (*lag time*) riflette la formazione del complesso estrinseco e la formazione della prima piccola quota di FXa e quindi di trombina, che serve ad attivare la superficie piastrinica e i cofattori FVa e FVIIIa. In questa fase si forma solo una piccola quantità di trombina, circa il 5% del totale, ed alla fine di tale fase si ha la formazione del coagulo di fibrina.^{32,33}

La prima fase prepara alla fase successiva, infatti la comparsa del FVa e del FVIIIa avvia la fase di propagazione e di auto-amplificazione del processo emostatico, nella quale si osserva il picco di trombina generata. Il 95% della trombina, quindi, si forma durante la fase di propagazione e data la diversità dei meccanismi preponderanti nei due momenti analizzati, si può capire come mai il tempo di sanguinamento (corrispondente alla fase d'inizio) non contenga informazioni sulla quantità di trombina formata. Esiste poi una terza fase: la *fase di chiusura*, nella quale avviene la parte finale dell'inattivazione della coagulazione.

Produzione ed inattivazione della trombina sono due processi contemporanei, entrambi sempre presenti durante l'emostasi. La trombina infatti appena compare viene neutralizzata dall'AT e si lega alla trombomodulina (TM) ad attivare la proteina C. Quello che cambia nelle differenti fasi del processo emostatico è il diverso equilibrio tra questi due processi.^{32,33,45}

La TG può essere valutata con l'ausilio di metodiche differenti, tra cui si distinguono il metodo cromogenico e fluorogenico.

Per far partire la reazione entrambe hanno bisogno dell'azione di un fattore scatenante (viene usato il TF), e dell'attivazione della via anticoagulante.^{3,33}

Il primo metodo utilizza un substrato cromogenico, che una volta clivato grazie

all'azione enzimatica della trombina, produce un segnale di una lunghezza d'onda caratteristica riconosciuta da un lettore ottico. In questo modo la trombina generata viene quantificata in quanto proporzionale alla colorazione del plasma analizzato, il quale deve essere stato precedentemente privato della fibrina presente (o defibrinato).

Il secondo metodo rileva l'attività della trombina nel plasma (non necessariamente defibrinato), contenente o meno le piastrine, grazie all'uso di un substrato trombinico marcato con sostanze fluorescenti e alla calibrazione automatica continua di ogni campione (CAT o calibrated automated thrombogram).³³

L'ETP quantifica il lavoro enzimatico che la trombina svolge durante la sua vita. L'attività totale della trombina rilevata dalle metodiche analizzate comprende però sia l'attività della trombina libera, che quella della trombina legata a proteine inibitrici. La trombina viene neutralizzata dal legame con l'AT e con l' α_2 macroglobulina (α_2 M). Ma, mentre quando si forma il complesso trombina-AT la trombina non possiede più l'attività enzimatica che le è propria, il complesso trombina- α_2 M mantiene la capacità di clivare i substrati rilevatori dell'attività trombinica. Questo significa che l'attività del complesso trombina- α_2 M deve essere sottratta da quella totale osservata inizialmente per ottenere l'attività della trombina libera ed evitarne una sovrastima (Error: Reference source not found).

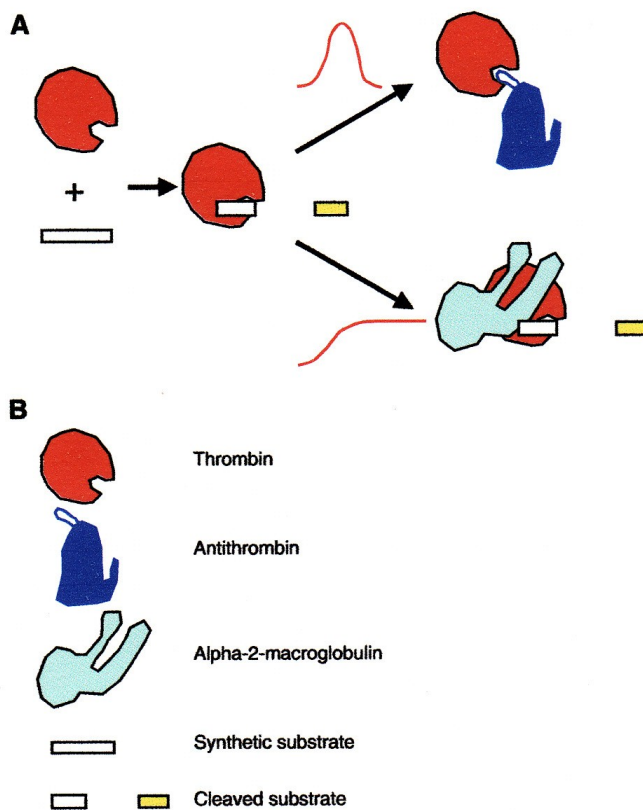


Fig. 6 Schema della possibilità di clivaggio del sustrato cromogenico .

Azione della trombina libera (thrombin) e legata all'AT (antithrombin) o all' α_2 M (Alpha-2-macroglobulin) sul substrato sintetico (synthetic substrate) per ottenere un sustrato clivato (cleaved substrate) cromogenico (vedi testo)(A) e legenda dei simboli utilizzati (B). (Baglin *et al.*, 2005³)

Il test fluorogenico automatizzato ottiene questo risultato grazie ad un algoritmo che stima qual è il probabile contributo dell' α_2 M nel determinare il valore dell'ETP. Un limite della metodica in esame è che tale stima è basata però sui valori ricavati in età adulta.

In età pediatrica infatti i livelli di α_2 M sono maggiori (si pensa che la α_2 M contribuisca alla maggiore protezione da eventi trombotici tipica dell'età infantile), ed il suo livello decresce progressivamente dall'età neonatale in poi. Il contributo relativo del complesso trombina- α_2 M varia dal 16 al 64% nei diversi studi in età pediatrica, mentre corrisponde al 7% negli adulti.

Un approccio alternativo è dato dalla misurazione dell'ETP tramite campionamento con substrato cromogenico che misura in modo diretto, e quindi più preciso, il contributo dell' α_2M e lo sottrae dall'area totale, rendendo probabilmente questo procedimento più adatto alla determinazione dell'ETP in età pediatrica .³⁴

5.2.1.4 TROMBINO GENERAZIONE E TROMBOEMBOLIA

La TG è un test globale che non entra nel merito dei singoli fattori trombofilici che determinano uno stato ipercoagulativo, ma i vari studi evidenziano un'associazione tra aumento della TG ed alterazioni pro-trombotiche. I livelli di antitrombina, di protrombina (PT), di proteina S e fattore VIII sono i principali determinanti della curva di trombinogenazione. In presenza di trombomodulina (TM) il test della TG diviene sensibile ai deficit di proteina C.^{8,12,33,51}

Più complessa è la relazione tra TG e lupus anticoagulant (LAC), la cui presenza da luogo allo sviluppo di un paradosso: determina sia un aumento del "lag time", ovvero il tempo in cui si ha la formazione del trombo, fatto che lo renderebbe potenzialmente anticoagulante, sia un'importante resistenza all'attività della proteina C (il cui ruolo è prevalente nella fase di produzione dell'emostasi), il che rende maggiore il rischio di trombosi. Il risultato finale è il prevalere della tendenza pro-trombotica.³³

Un'aumentata formazione di trombina rispetto alla popolazione normale è quindi, come già esposto, connessa ad un accresciuto rischio di trombosi venosa (TV).^{1,15,42,52}

Il ruolo del sistema plasmatico di generazione della trombina, inoltre, è più evidente nel sistema venoso rispetto a quello arterioso, dato che in quest'ultimo il ruolo della TG rimane piuttosto inesplorato.³³

Tutti i fattori di rischio conosciuti che determinano ipercoagulabilità del sangue determinano un incremento della TG (anche quelli non legati strettamente ai fattori della coagulazione, come l'obesità), e da ciò si può dedurre che l'aumento della TG sia un fattore di rischio per TV esso stesso, indipendentemente dalle cause. D'altro canto vi è una grande variabilità interindividuale dell'ETP nella popolazione normale, che può perfino arrivare a raddoppiare il suo valore, e non è chiaro quale sia il cut-off al di sopra del quale considerare un soggetto a rischio di TV.³³

Un'importante punto da tenere in considerazione è la variabilità della TG con l'età e all'interno della stessa età pediatrica. Nei neonati si riscontrano i livelli più bassi di proteine pro-coagulanti, compensati da bassi livelli di inibitori della coagulazione. La trombina generata con test basale è il 30-50% di quella adulta e questo si riflette in tutti i parametri del trombogramma.^{29,51} E' stato evidenziato, però, che se il test della TG viene eseguito in presenza di TM, la generazione di trombina osservata nei neonati eguaglia i valori dell'adulto. E' noto che la TM attiva il sistema della proteina C. Questo risultato è degno di nota, vista la ridotta concentrazione di proteina C in età neonatale rispetto all'età adulta.⁵¹

I pazienti pediatrici tendono ad avere un lag time e un tempo di picco allungati, minori valori di picco e un ETP inferiore rispetto agli adulti. Questo riflette alcune differenze tra bambini e adulti che si riscontrano nei fattori implicati nella TG. I bambini hanno infatti livelli inferiori di molti fattori della coagulazione, tra cui la protrombina, e tendono ad avere livelli maggiori di AT, e questi sono i fattori che influenzano di più la TG.

Ciò è dimostrato dal fatto che mantenendo costanti i livelli di protrombina e AT, i valori di trombina generata non si modificano molto se gli altri fattori della coagulazione (FV, VIII, IX, X, XI, proteina C e S) variano in un range tra il 50 e il 150% del normale.

Nei bambini come negli adulti, comunque, un ETP alto riflette il rischio di trombosi, soprattutto nel caso di fattori di rischio multipli.²⁹

Si può concludere che la TG è un test accurato, che è in grado non solo di valutare le differenze dello stato coagulativo di ognuno, ma anche può servire a mettere in relazione grado di alterazione coagulativa e rischio trombotico/outcome.

Essendo un test che valuta la coagulazione nella sua globalità, può risultare utile allo scopo di valutare il ruolo della predisposizione pro-trombotica nei pazienti con TSV, nei quali non si sono finora rilevate associazioni conclusive tra i singoli fattori della coagulazione e la patologia.

Occorrono tuttavia ulteriori studi prospettici per testare la validità clinica del test della TG soprattutto in età pediatrica e la sua potenziale utilità come test di screening per la trombofilia.³

6 MATERIALI E METODI

6.1 INTRODUZIONE

Scopo di questa parte della tesi è lo studio del ruolo dello stato di ipercoagulabilità nella patogenesi e nella prognosi della trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) infantile, mediante valutazione della trombino generazione (TG) nei pazienti affetti da CSVT arruolati nel RITI presso il Dipartimento di Pediatria di Padova.

Questo lavoro rappresenta una prima fase del progetto più ampio che, parallelamente all'implementazione del Registro Italiano Trombosi Infantile (RITI) con l'arruolamento sistematico dei pazienti, valutati consecutivamente presso il Dipartimento di Pediatria di Padova per un episodio TE sistemico o cerebrale accertato, prevede di studiare il ruolo della trombofilia nella patogenesi e nella prognosi di queste patologie mediante la raccolta dei campioni ematici dei suddetti pazienti, dei loro genitori e se possibile di un gruppo di controlli sani. In questa prima fase lo studio è stato focalizzato sulla CSVT, quale tipologia di TE con maggior numero di arruolamenti nel RITI e nel nostro Dipartimento.

Premessa necessaria all'arruolamento dei casi e alla realizzazione di questo progetto, è stata la realizzazione all'interno del Dipartimento di Pediatria di Padova di una rete volta al reclutamento dei pazienti affetti da TE, che in precedenza venivano in gran parte dispersi. Tali pazienti infatti, nei casi in cui il TE complicasse una condizione clinica cronica preesistente, venivano seguiti in modo disomogeneo all'interno delle singole unità operative presso cui erano in carico per la patologia di base, oppure venivano ricoverati presso il reparto di Pediatria d'Urgenza in fase acuta e persi subito dopo al follow up nei casi in cui il TE si sviluppasse in bambini precedentemente sani (facevano eccezione, all'interno di questa seconda categoria, i casi di TE cerebrale che già dal 2004 venivano accolti e sistematicamente seguiti in modo prospettico presso il reparto di Neurologia Pediatrica, nel cui ambito è nato e inizialmente maturato l'interesse

del nostro Dipartimento per il tromboembolismo infantile). Tale rete è stata costituita mediante l'istituzione di riunioni periodiche di approfondimento scientifico sulla trombosi infantile e di discussione dei casi clinici, coadiuvata da un sistema di allerta e-mail mensile con la richiesta di segnalare eventuali nuovi casi. Di fatto questa procedura risulta attiva dagli ultimi mesi del 2011.

6.2 DISEGNO DELLO STUDIO

E' stato disegnato uno studio caso-controllo in cui i casi sono rappresentati dai pazienti affetti da CSVT (casi) e dai loro genitori (genitori dei casi) e i controlli da due gruppi di bambini e di adulti sani.

La valutazione delle variabili cliniche prognosticamente significative nella CSVT infantile è stata condotta in uno studio di coorte.

6.3 POPOLAZIONE DI STUDIO

Sono stati considerati i pazienti affetti da CSVT arruolati nel RITI presso il Dipartimento di Pediatria di Padova (esordio di TE compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2010). A causa del basso numero casi arruolati (12 casi) l'inclusione nel presente studio è stata estesa ai pazienti valutati per CSVT presso il nostro Dipartimento anche precedentemente all'arruolamento nel RITI.

Sono stati pertanto inclusi nello studio i pazienti con diagnosi di CSVT strumentalmente accertata (vedi definizione in Materiali e Metodi – I parte della tesi, pagina ...), con esordio in età compresa tra 0 e 18 anni, che hanno ricevuto assistenza presso il Dipartimento di Pediatria dell' AOU di Padova da gennaio 2004 a dicembre 2010.

I dati clinici dei pazienti sono stati estratti dal database del RITI (o dalla revisione delle cartelle cliniche per i pazienti precedenti la nascita del RITI). E' stata condotta una revisione delle immagini neuroradiologiche al fine di ottenere una

classificazione uniforme caratteristiche della CSVT dei casi considerati. I pazienti sopravvissuti, previo consenso alla partecipazione allo studio, sono stati inoltre richiamati per una rivalutazione ambulatoriale, nel corso della quale è stato completato l'aggiornamento del follow-up e prelevato un campione di sangue del bambino e dei due genitori per il completamento dello screening ipercoagulativo (ricerca dei fattori trombofilici) e lo studio della trombino generazione (TG).

Il reclutamento dei controlli pediatrici, è stato condotto tra i bambini sottoposti a piccola chirurgia elettiva eseguita in Day Surgery presso la Chirurgia Pediatrica di Padova.

Il reclutamento dei controlli adulti, è avvenuto presso il Reparto della Clinica Medica II di Padova, tra volontari adulti sani.

Sono stati esclusi dall'arruolamento nei gruppi di controllo individui con eventuali anomalie della coagulazione, eventi vascolari pregressi o in fase acuta, diabete, dislipidemie, infezioni in corso, eventi chirurgici recenti o allettamento prolungato, patologie croniche infiammatorie o patologie autoimmunitarie, sindrome nefrosica, neoplasie, assunzione di farmaci che alterano la coagulazione (steroidi e ormoni steroidei, anticoagulanti, antiaggreganti, L- asparaginasi o altri chemioterapici).

6.4 ESTRAZIONE DEI DATI CLINICI PER LO STUDIO DEI FATTORI PROGNOSTICI

I principali dati clinici dei pazienti, estratti Dal database del RITI o dalla revisione delle cartelle cliniche, sono stati raccolti i seguenti dati clinici:

1. **dati anamnestici:** data di nascita, sesso, anamnesi gravidica materna e perinatale perinatale, presenza di patologie pregresse o croniche potenzialmente correlate alla trombosi venosa, familiarità per patologia tromboembolica in età precoce (vedi definizione in Materiali e Metodi – I

parte della tesi, pagina ...), età di presentazione clinica della TSV;

2. **dati clinici:** segni e sintomi all'esordio della TSV e al momento della diagnosi;
3. **dati neuroradiologici:** è stata eseguita una revisione dei referti e delle immagini di risonanza magnetica cerebrale (MRI), angio-risonanza (MRA), eventuale tomografia computerizzata (CT scan) ed ecografia cerebrale nei neonati. Le immagini neuroradiologiche sono state riviste con la neuroradiologa pediatra (M.C.) e la neurologa pediatra del Dipartimento di Pediatria (A.M.L.) allo scopo di classificare uniformemente la sede e l'evoluzione della trombosi, la presenza di eventuali lesioni parenchimali, e i segni diretti e indiretti di CSVT alla CT o all'ecografia cerebrale;
4. **fattori di rischio:** la presenza di fattori di rischio per TE noti e di altri eventuali fattori di rischio potenzialmente associati è stata valutata, oltre che dalla revisione della documentazione clinica, anche dall'approfondimento anamnestico in occasione della rivalutazione ambulatoriale dei pazienti. In caso di multifattorialità è stato determinato il numero di fattori di rischio. In dettaglio, I fattori di rischio sono stati valutati secondo lo schema proposto dalla sezione fattori di rischio della scheda paziente del Registro Italiano Trombosi Infantili e classificati come segue:
 - a. patologie croniche sistemiche, quali: cardiopatie, anemia, disordini del connettivo (LES) e malattie infiammatorie croniche intestinali, disordini ematologici, sindrome nefrosica, neoplasie, malformazioni cerebrali;
 - b. malattie infettive, quali: otite media, otomastoidite, meningite, sepsi, altre infezioni nei 15-20 giorni precedenti la TSV;
 - c. condizioni predisponenti acute acquisite, quali: disidratazione, recente intervento chirurgico, recente trauma cranico, catetere venoso centrale (CVC);
 - d. assunzione di farmaci pro-trombotici (chemioterapia, steroidi, estrogeni);
 - e. trombofilia: resistenza alla proteina C attivata, fattore V Leiden, mutazione protrombinica G20210A, deficit di antitrombina (AT), di proteina C (PC) o proteina S (PS), iperomocisteinemia, aumento

di FVIII, FIX, FXI, presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (anti-cardiolipina, lupus anticoagulant, anti- β_2 glicoproteina 1),;

- f. fattori materni e perinatali (nei casi di CSVT neonatale)
4. **terapia antitrombotica** (anticoagulante, antiaggregante, trombolitica,) e altra terapia (di supporto e per patologie associate);
 5. **follow-up:** lo stato clinico alla dimissione è stato considerato l'*esito a breve termine*, come esito *a lungo termine* è stato considerato lo stato del paziente all'ultimo follow-up). Tutti i pazienti sono stati richiamati per un controllo clinico ambulatoriale a luglio 2011 per un aggiornamento del follow-up.

Ai fini dell'inclusione e della classificazione dei dati clinici raccolti sono state usate le definizioni e le classificazioni usate nel RITI. Giova ripetere in questa sede, per maggior chiarezza, alcune definizioni.

I pazienti sono stati analizzati in due gruppi sulla base dell'**età dell'esordio** della TSV:

- **CSVT neonatale:** esordio ad un'età compresa tra la nascita e i 28 giorni (in questo gruppo è stato incluso anche un caso di esordio di TSV in epoca fetale, ovvero alla 36° settimana gestazionale);
- **CSVT non-neonatale:** esordio ad un'età compresa tra i 29 giorni e i 18 anni.

Le sedi di CSVT sono state classificate nella seguenti categorie:

- **Sistema venoso cerebrale superficiale:** seno sagittale superiore, seni traversi, torcolare di Erofilo (o confluenza dei seni), seni sigmoidei e vene giugulari interne. ⁶⁰
- **Sistema venoso cerebrale profondo:** vene profonde basali di Rosenthal, le vene cerebrali interne, il seno sagittale inferiore, la vena di Galeno, il seno retto.

L'evoluzione della CSVT è stata classificata come:

- **peggiorata (P)**: aumento del numero di sedi coinvolte dalla TSV o estensione della trombosi all'interno dei seni coinvolti;
- **invariata (I)**;
- **ricanalizzazione parziale (RP)**, ricanalizzazione di solo alcuni dei seni venosi precedentemente coinvolti dalla TSV o ricanalizzazione di un seno < del 50%;
- **ricanalizzazione completa (RC)**: ricanalizzazione > del 50% di tutti i seni venosi precedentemente coinvolti dalla TSV.

L'outcome clinico (valutati alla dimissione e all'ultimo follow-up) è stato classificato secondo le seguenti categorie::

- negativo (neg): paziente con anamnesi ed esame neurologico negativi;
- deficit motorio lieve (M): o grave ;
- deficit sensitivo: (S): lieve o grave;
- alterazione cognitiva (C): lieve o grave;
- alterazione comportamentale (Comp): lieve o grave;
- disturbo del linguaggio (L): lieve o grave;
- epilessia (E): controllata farmacologicamente o farmaco resistente ; -
- decesso correlato alla TSV o meno.

Ogni disturbo è stato considerato:

- lieve, nel caso di deficit poco significativo, senza perdita di funzione (motoria, sensitiva, del linguaggio, cognitiva); -
- grave, nel caso di deficit significativo, con perdita della funzione (motoria di un arto, dell'organo di senso, funzione cognitiva, del linguaggio, ecc.).

Ai fini dell'analisi statistica i deficit neurologici residui sono stati raccolti in due gruppi:

- **esito favorevole**: assenza di esiti a distanza o presenza di uno o più deficit lievi (od epilessia controllata farmacologicamente) in assenza di deficit gravi;

- *esito sfavorevole*: presenza di almeno un deficit grave (od epilessia farmaco resistente) o decesso.

6.5 ANALISI STATISTICA DEI FATTORI PROGNOSTICI.

E' stata studiata la correlazione tra gli esiti neurologici a distanza, sia a breve che a lungo termine, e le caratteristiche cliniche della popolazione in esame, al fine di evidenziare eventuali fattori prognostici.

E stata studiata la correlazione tra età all'esordio della CSVT in tutta la popolazione (sia neonatale che non neonatale) e l'esito neurologico a distanza.

Nella popolazione con CSVT non-neonatale sono state indagate anche le seguenti caratteristiche cliniche: età all'esordio, sesso; numero di fattori di rischio e tipo di fattori di rischio, segni/sintomi d'esordio (sopore, coma, altri segni di ipertensione endocranica, convulsioni, febbre, segni focali), presenza di infarto; sede vascolare della CSVT e numero seni coinvolti, evoluzione della trombosi a 10 giorni (miglior esito neuroradiologico) e a 30-70 giorni (miglior esito neuroradiologico); terapia antitrombotica.

Nella popolazione neonatale non è stato possibile studiare statisticamente la correlazione tra le caratteristiche indagate, ad eccezione dell'età all'esordio, e l'outcome in quanto la numerosità ($n = 7$) si è rivelata insufficiente a raggiungere tale scopo.

E stata eseguita un'analisi statistica bivariata mediante test esatto di Fisher, considerando significativi i valori di probabilità osservata (p) inferiori a 0,05. E stato utilizzato il programma SAS (versione 9,1).

6.6 MODALITÀ DI RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

In occasione della rivalutazione ambulatoriale dei pazienti, è stato prelevato un campione di sangue del bambino e dei due genitori per il completamento dello screening ipercoagulativo (ricerca dei fattori trombofilici) e lo studio della trombino generazione (TG), previo consenso alla partecipazione allo studio.

Il campione ematico è stato raccolto in tutti i casi a distanza di almeno 3 mesi dall'esordio della CSVT.

Il sangue è stato prelevato in provette da 2,7 ml in modo da ottenere un campione contenente 1 parte di sodio citrato 0,109 M (molare) e 9 parti di sangue venoso. Sono stati raccolti 5,4 ml (millilitri) per bambino e 10,8 ml per adulto. Ogni campione è stato centrifugato a fresco a 3000 giri per circa 10 minuti a temperatura ambiente non refrigerata, successivamente il plasma è stato aspirato, aliquotato, e congelato a -80°C (gradi Celsius).

I campioni sono stati stoccati e analizzati presso il Laboratorio di Coagulazione ed Emostasi della Clinica Medica II dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova.

6.7 SCREENING IPERCOAGULATIVO (RICERCA DEI FATTORI TROMBOFILICI)

I risultati dello screening ipercoagulativo per la ricerca delle trombofilie sono stati ricavati dal RITI e dalla documentazione clinica dei pazienti, nonché mediante completamento o ripetizione dei test sul campione prelevato al controllo ambulatoriale, nei casi in cui vi fossero dati risultati dubbi o incompleti dubbi). I fattori trombofilici considerati sono stati:

- a. Profilo coagulativo standard (PT, PTT, fibrinogeno, FDP)
- b. Dosaggio della concentrazione dell'attività enzimatica di proteina C, proteina S, antitrombina,

- c. Test di resistenza alla proteina C attivata
- d. Ricerca mutazione protrombinica (FII G20210A)
- e. Ricerca fattore V Leiden (FV G1619A)
- f. Omocisteinemia
- g. Dosaggio anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi anti cardiolipina o ACLA, lupus anticoagulant o LAC, anticorpi anti β 2glicoproteina 1 o anti- β 2GPI)

Le modalità di esecuzione di tali test coagulativi e genetici sono descritte nella parte introduttiva dell'elaborato.

Lo studio della trombofilia nei genitori dei casi è consistito nell'esecuzione del medesimo screening ipercoagulativo completo, su campione prelevato al momento del reclutamento del caso e/o al momento della rivalutazione ambulatoriale di luglio 2011.

I campioni ematici dei controlli sono stati processati e conservati e per eseguire lo screening ipercoagulativo completo al momento dello studio dei casi, e l'aliquota rimanente ulteriormente conservata insieme alle aliquote residue dei casi e dei genitori dei casi per eventuali studi coagulativi ulteriori.

Ai fini del presente studio si definiscono *portatori di trombofilia ereditaria* i pazienti in cui vi è riscontro di uno dei polimorfismi genetici indagati e i pazienti con riscontro di alterazione di una delle proteine coagulative studiate rispetto all'intervallo di riferimento per età stabilito dal laboratorio (deficit di anticoagulanti o aumento di procoagulanti) confermata in almeno due campioni ematici raccolti a distanza di almeno 3 mesi. Sono considerati portatori di anticorpi antifosfolipidi (APA) i pazienti con riscontro persistente, ripetuto a ad almeno 3 mesi di distanza, di APA a medio-alto titolo.

6.8 VALUTAZIONE DELLA TROMBINO GENERAZIONE

6.8.1 ETP (*ENDOGENOUS THROMBIN POTENTIAL*) TEST

Il test della TG è stato eseguito su campioni di plasma povero di piastrine utilizzando un substrato cromogenico sintetico per la rilevazione della trombina generata. Al momento dell'esecuzione del test della TG i campioni sono stati scongelati a 37°C per 10 minuti.

La curva di TG è stata ottenuta mediante kit ETP fornito dalla ditta Siemens su strumentazione Behring Coagulation System o BCS (ditta Siemens) con l'utilizzo di *Innovin* (Innovin®, DADE-Behring, Marburg, Germania) come fonte di fattore tissutale (tissue factor o TF). Allo scopo di avviare la reazione emostatica sono stati aggiunti al plasma povero di piastrine: il reagente *Innovin* (un composto liofilo contenente TF umano ricombinante, fosfolipidi sintetici, ioni Calcio, un composto neutralizzante l'eparina, un tampone e albumina bovina come stabilizzante); il tampone di HCl (acido cloridrico) 50 mM a pH 7,4; CaCl₂ (calcio cloruro) 250 mM; il reagente contenente il substrato cromogenico, associato ad un inibitore della fibrina e sali stabilizzanti.

L'aggiunta di TF e CaCl₂ attivano la TG nel plasma povero di piastrine. Il sistema BCS misura per oltre 20 minuti a intervalli di 0,5 secondi la cinetica di conversione del substrato cromogenico clivato dalla trombina che si forma.

Dalla rielaborazione dei risultati ottenuti sono state ricavate le curve rappresentate di seguito (trombogramma) (Error: Reference source not found).

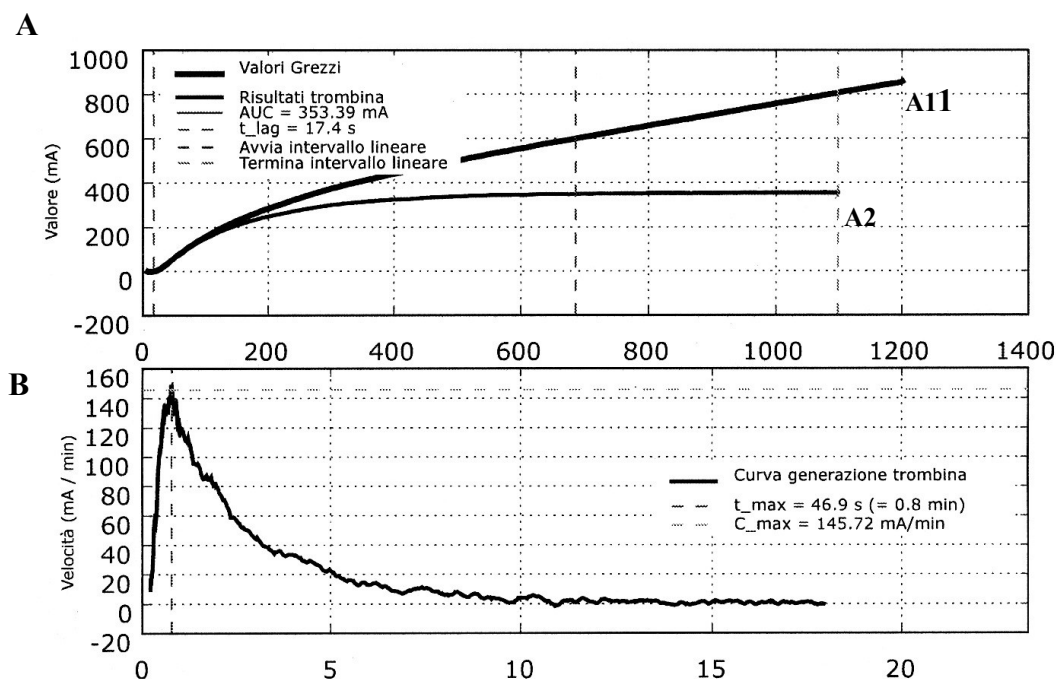


Fig. 7 Curva di trombino generazione (A) e di velocità di trombino generazione (B) ottenute con il sistema BCS (ditta Siemens)

La curva (Fig1 A) di TG evidenzia la generazione di trombina nel tempo considerato prima (curva A1) e dopo (curva A2) la sottrazione dell'attività del complesso alfa₂M-trombina.

La seconda curva (Fig1 B) rielabora l'attività della trombina in modo da rappresentare la velocità del processo e ricavare gli indici che seguono:

1. tempo di inizio (t_{lag} o LAG TIME) misurato in secondi (s);
2. concentrazione massima o altezza del picco (C_{max} o PICCO), misurato in milliampère al secondo (mA/s);
3. potenziale endogeno di trombina (ETP), misurato in milliampère (mA);
4. tempo di picco (t_{max}), anch'esso misurato in secondi (s).

I valori misurati di ETP vengono restituiti dal sistema BCS in mA, poiché la procedura determina l'end point della conversione. Tale valore è proporzionale all'area di superficie sottesa dalla curva di TG (l'unità dell'area di superficie è data dalla quantità di sostanza x tempo, es. nmol/min).

Dei parametri ottenuti dal trombogramma sono stati considerati i valori di

potenziale endogeno di trombina (ETP) ed di picco (PICCO), analizzandoli in uno studio caso-controllo.

I valori di ETP e di PICCO del gruppo dei casi e del gruppo dei genitori dei casi sono stati confrontati con i valori dei rispettivi gruppi di controllo. L'analisi è stata condotta mediante test di Wilcoxon (SAS versione 9.1) e mediante valutazione della distribuzione dei casi rispetto all'intervallo identificato dalla $media \pm 1DS$ dei valori di controllo.

Analogamente sono stati confrontati i valori di ETP e PICCO di sottogruppi di casi identificati sulla base della positività o meno per fattori rivelatisi prognosticamente significativi nella fase di analisi dei dati clinici dello studio:

5. gruppo dei casi con pregressa TSV neonatale vs gruppo dei casi con pregressa TSV in età pediatrica;
6. gruppo dei casi con outcome favorevole vs gruppo dei casi con outcome sfavorevole;
7. gruppo dei casi con otomastoidite vs gruppo dei casi senza otomastoidite;
8. gruppo dei casi con alterazioni trombofiliche vs gruppo dei casi senza trombofiliche.

Infine sono stati confrontati i valori dei genitori dei casi con alterazioni trombofiliche vs genitori dei casi senza alterazioni trombofiliche, e i valori dei primi con i controlli adulti.

6.8.2 *METODO CAT (CALIBRATED AUTOMATED THROMBOGRAM)*

Il test della TG è stato eseguito su campioni di plasma povero di piastrine utilizzando un substrato fluorogenico sintetico per la rilevazione della trombina generata. Al momento dell'esecuzione del test della TG i campioni sono stati scongelati a 37°C per 10 minuti.

Il processo coagulativo è stato avviato incubando il plasma con TF ricombinante (Innovin®, DADE-Behring, Marburg, Germania), vescicole fosfolipidiche sintetiche (DOPS/DOPC/DOPE, 20/60/20 mol/mol/mol) 30 µM e calcio cloruro (CaCl₂). L'attività trombinica presente nel plasma è stata monitorata continuamente mediante il substrato fluorogenico Z-Gly-Gly-Arg-AMC (BACHEM, Bubendorf, Svizzera). Come rilevatore di fluorescenza è stato usato un lettore Fluoroskan Ascent® reader (Thermo Labsystems, Helsinki, Finland) e le curve di TG sono state calcolate usando il software Thrombinoscope™ (Thrombinoscope, Maastricht, Olanda).

Per testare l'attività del sistema APC/PS il processo coagulativo è stato iniziato con 10 pM di TF e 30 µM di fosfolipidi in assenza e in presenza di 5 nM di APC umana (Kordia Life Sciences, Leiden, Olanda). Il risultato del test è stato espresso come rapporto tra il potenziale endogeno di trombina (endogenous thrombin potential, ETP) ottenuto in presenza e in assenza di APC e normalizzato rispetto all'ETP di un pool di plasma normale testato in parallelo.

Dei parametri ottenuti dal trombogramma sono stati considerati i valori lag time, di ETP ed di PICCO, analizzandoli in uno studio caso-controllo. I valori di lag time, ETP e di PICCO del gruppo dei casi sono stati confrontati con i valori del gruppo di controllo pediatrico. L'analisi è stata condotta mediante test di test di Mann-Whitney-Wilcoxon.

7 RISULTATI

7.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI STUDIATI

7.1.1 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE

7.1.1.1 PAZIENTI

Sono stati identificati 23 pazienti con diagnosi certa di trombosi dei seni venosi (CSVV), di cui 19/23 di sesso maschile (82,6%).

L'età media d'insorgenza è stata di 4,5 anni (mediana = 3,6 anni; range = 36 settimane gestazionali-15 anni), con un ritardo medio di diagnosi (confermata dall'angio-RM) rispetto all'epoca di esordio dei sintomi di 9 giorni (mediana = 6 giorni; range = 1-38 giorni).

Nella popolazione indagata 7/23 (30%) hanno avuto una TSV con esordio entro i primi 28 giorni di vita (**CSVV neonatale**), mentre in 16/23 (70%) la TSV è esordita in età successive (**CSVV non-neonatale**) (Error: Reference source not found).

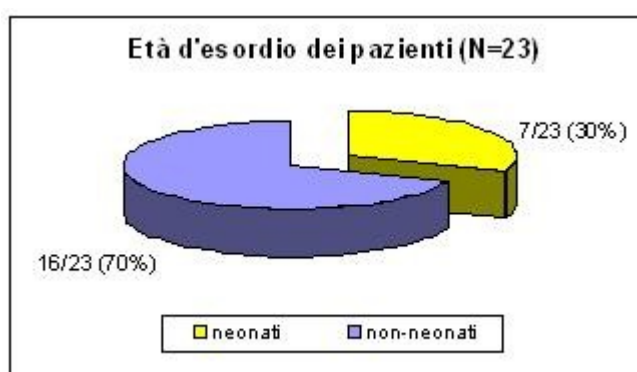


Fig 1 Distribuzione dei pazienti con CSVV per età d'esordio.

CSVV neonatale. Tra i pazienti con CSVV neonatale, 6/7 (86%) sono di sesso

maschile.

L'età media e mediana d'insorgenza sono state entrambe di 1 giorno di vita (range = 36 settimane gestazionali-6 giorni), con un ritardo medio di diagnosi (confermata dall'angio-RM) rispetto all'epoca di esordio dei sintomi di 15 giorni (mediana = 11 giorni; range = 6-38 giorni).

CSVT non-neonatale. Tra i pazienti con CSVT non-neonatale, 13/16 (81%) sono di sesso maschile.

L'età media d'insorgenza è stata di 6,5 anni (mediana = 5,4 anni; range = 6 mesi-15 anni), con un ritardo medio di diagnosi (confermata dall'angio-RM) rispetto all'epoca di esordio dei sintomi di 6 giorni (mediana = 3 giorni; range = 1-31 giorni).

7.1.1.2 FATTORI DI RISCHIO

Almeno un fattore di rischio è stato riscontrato in 22/23 pazienti (96%) con CSVT, in 14/23 pazienti (61%) si è evidenziata multifattorialità.

Nella popolazione in studio sono stati individuati fattori di rischio differenti nel gruppo di pazienti con CSVT neonatale rispetto a quello con CSVT non-neonatale.

CSVT neonatale. Tra i pazienti con CSVT neonatale sono stati evidenziati i seguenti fattori di rischio (in ordine di frequenza) (Error: Reference source not found):

- sofferenza perinatale in 4/7 pazienti (58%);
- patologia cardiaca (cardiopatía congenita) in 2/7 pazienti (29%);
- prematurità in 2/7 pazienti (29%);

- parto distocico (ventosa) in 1/7 pazienti (14%);
- compressione meccanica dei vasi e del parenchima cerebrale in 1/7 pazienti (14%);
- sepsi in 1/7 pazienti (14%);
- disidratazione in 1/7 pazienti (14%).



Fig 2 Distribuzione dei fattori di rischio nei neonati.

In un solo paziente su 7 (14%) non è stato identificato alcun fattore di rischio, in 4/7 casi (57%) invece erano presenti più di un fattore di rischio; in particolare è stata individuata (Fig.3):

- la presenza di 1 fattore di rischio in 2/7 pazienti (29%);
- la presenza di 2 fattori di rischio in 2/7 pazienti (29%);
- la presenza di 3 fattori di rischio in 2/7 pazienti (29%).

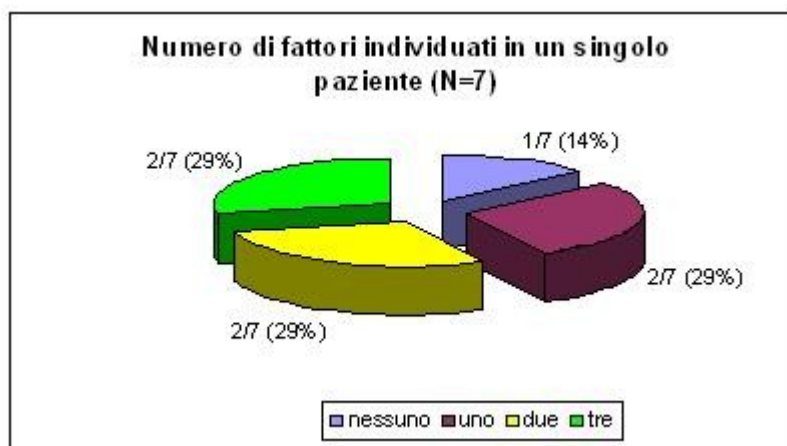


Fig. 3 Percentuale di neonati in cui sono stati individuati nessuno, uno o più fattori di rischio.

CSVT non-neonatale. Tra i pazienti con CSVT non-neonatale sono stati evidenziati i seguenti fattori di rischio (in ordine di frequenza) (Fig.4):

- infezioni del distretto testa-collo in 9/16 pazienti (56%): in particolare, otomastoidite in 7/16 pazienti (44%) e meningite in 2/16 pazienti (13%);
- sindrome nefrosica in 3/16 pazienti (19%);
- assunzione di terapia steroidea in 3/16 pazienti (19%);
- disidratazione in 2/16 pazienti (13%);
- catetere venoso centrale (CVC) in vena giugulare interna in 2/16 pazienti (13%);
- intervento neurochirurgico per neoplasia (NCH x neopl) in 2/16 pazienti (13%);
- intervento neurochirurgico per altre cause (NCH x altro) in 1/16 pazienti (6%);
- gastroenterite (GE) in 1/16 pazienti (6,3%);
- sepsi in 1/16 pazienti (6,3%);
- trait talassemico (Talass) in 1/16 pazienti (6,3%);
- insufficienza renale cronica (IRC) in 1/16 pazienti (6,3%);
- pregressa trombosi venosa profonda (TVP) in 1/16 pazienti (6,3%).

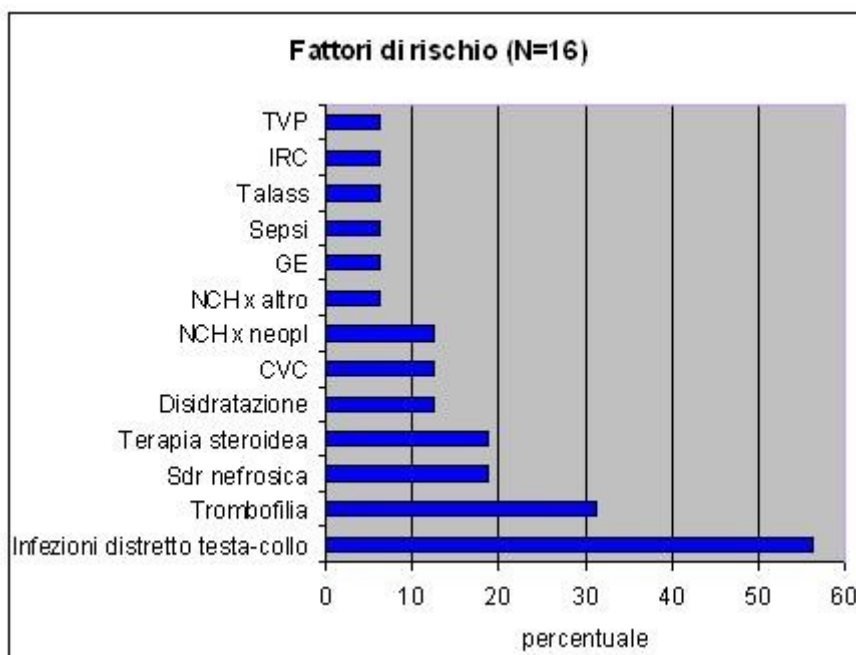


Fig. 4 Distribuzione dei fattori di rischio nei non-neonati (per legenda vedi testo)

In tutti i pazienti è stato riscontrato almeno 1 fattore di rischio. Nella maggior parte dei pazienti sono presenti 2 o più fattori di rischio (10/16 casi, 63%).

In particolare, sono stati individuati (Fig.5):

- 1 fattore di rischio in 6/16 pazienti (38%);
- 2 fattori di rischio in 5/16 pazienti (31%);
- 3 fattori di rischio in 4/16 pazienti (25%);
- 4 fattori di rischio in 1/16 pazienti (6%).

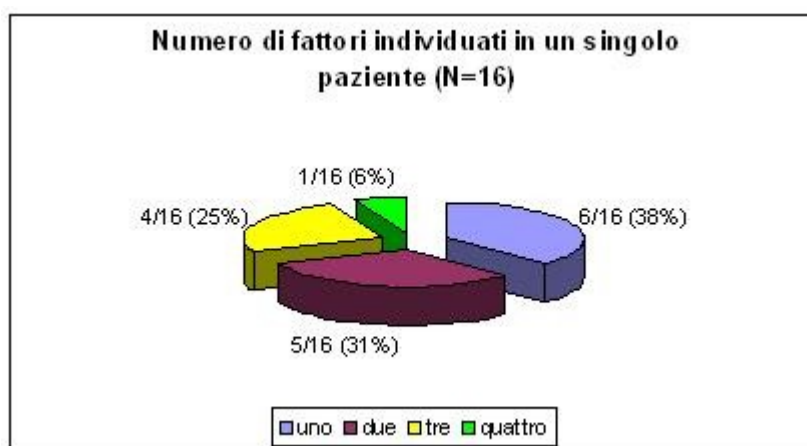


Fig. 5 Percentuale di non-neonati in cui sono stati individuati uno o più fattori di rischio.

7.1.1.3 TROMBOFILIA

Complessivamente almeno un difetto protrombotico è stato riscontrato in 6/23 pazienti indagati (**26%**).

CSVV neonatale. Uno su 7 (**14%**) pazienti indagati è risultato positivo alla ricerca di fattori trombofilici (fattore V Leiden in eterozigosi).

CSVV non-neonatale. Lo screening ipercoagulativo completo ha evidenziato la presenza di fattori pro-trombotici in 5 pazienti su 14 indagati (**36%**). In particolare, sono stati riscontrati i seguenti difetti: fattore V Leiden in eterozigosi, PTG20210A in eterozigosi, deficit di PS, deficit di AT, Lupus anticoagulant, aumento dei fattori VIII, IX, XI (Tab.I). Deficit multipli erano presenti in 4/5 (80%) pazienti con trombofilia.

Tab. I Distribuzione fattori pro-trombotici nei non-neonati (per legenda vedi testo)

FATTORI PRO-TROMBOTICI (N = 14)	CASI (N)	CASI (%)

Fattore V Leiden	1	7
PT G20210A	1	7
Deficit di PS	1	7
Deficit di AT	1	7
APA	1	7
Aumento del FVIII	3	21
Aumento del FIX	2	14
Aumento del FXI	3	21

7.1.1.4 FAMILIARITA'

La familiarità per TE precoce è stata valutata in 20/23 pazienti ed è risultata positiva in 3/20 (15%), tutti appartenenti al gruppo dei non-neonati. In nessun caso si è evidenziata una storia di aborti spontanei ripetuti nella madre dei pazienti studiati.

7.1.1.5 PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica è risultata differente nei due gruppi di pazienti analizzati.

CSVT neonatale. Le convulsioni sono state il più frequente sintomo d'esordio nei neonati (6/7 pazienti, 86%).

Altre manifestazioni cliniche sono state:

- distress respiratorio (4/7 casi, 57%);

- iporeattività (1/7 casi, 14%)

CSVT non-neonatale. L'ipertensione endocranica (IPTE) è stato il quadro d'esordio più frequente nei non-neonati (15/16 pazienti, 94 %), e si è manifestata con i seguenti segni/sintomi: papilledema (11 casi su 14 pazienti in cui è stato valutato il fundus oculi, 79%), vomito (8/15 casi, 53%), cefalea (8/15 casi, 53%), irritabilità (2/15 casi, 13%), paralisi del VI nervo cranico (6/15 casi, 40%). In 8/15 pazienti (53%) l'IPTE si è complicata con alterazioni del sensorio quali sopore (5/15 casi, 33%) e coma (3/15 casi, 20%) (Fig.6).

Altre manifestazioni cliniche sono state (Fig.7):

- febbre (5/16 casi, 31%);
- convulsioni in 2/16 casi (13%);
- deficit focali in 3/16 casi (19%);



Fig. 6 Distribuzione nei non-neonati dell'ipertensione endocranica (IPTE) all'esordio con o senza alterazione del sensorio.

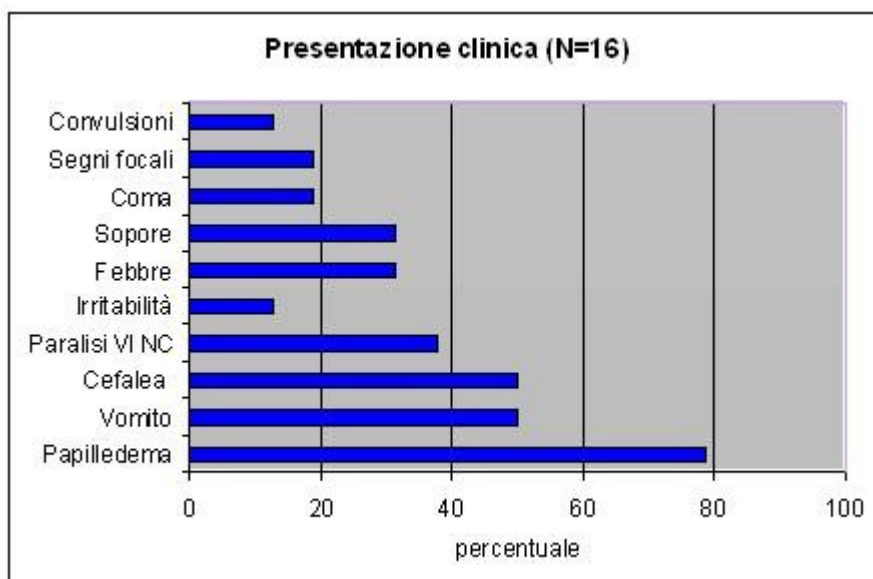


Fig 7 Frequenza della presentazione clinica all'esordio nei non-neonati (NC = nervo cranico).

7.1.1.6 SEDE DELLA CSVT E INFARTO

CSVT nei neonati. La CSVT nei neonati si è verificata più frequentemente nel seno trasverso (6/7 casi, 86%).

Altre sedi coinvolte sono state (in ordine di frequenza) (Fig.8):

- il seno sagittale superiore (SSS) in 4/7 pazienti (57%);
- i seni sigmoidei in 4/7 pazienti (57%);
- la vena giugulare interna in 3/7 pazienti (43%);
- il seno retto in 1/7 pazienti (14%);
- il torcolare di Erofilo in 1/7 pazienti (14%).

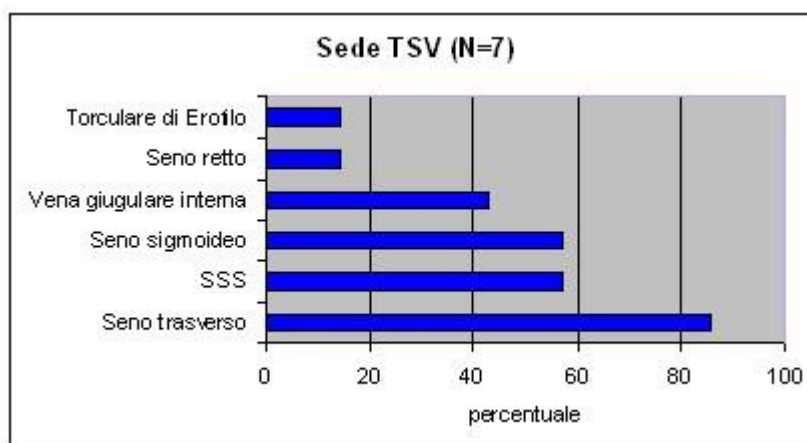


Fig 8 Frequenza della sede di CSVT nei neonati. (SSS = seno sagittale superiore)

In tutti i casi, eccetto uno, sono stati interessati dalla trombosi due o più seni venosi. Un concomitante interessamento di seno sagittale superiore e trasverso si è osservato in 4/7 casi (57%), mentre in 3/7 casi (43%) sono stati interessati contemporaneamente i seni dell'asse trasverso-sigmoido-giugulare di un lato.

Il sistema venoso superficiale è stato coinvolto in tutti i casi, in 6/7 casi (86%) in maniera isolata, in un caso su 7 vi è stato un contemporaneo interessamento del sistema venoso superficiale e profondo (14%) (Fig.9). In 4/7 casi (57%) vi è stato un coinvolgimento bilaterale dei seni venosi, in 3/7 casi (43%) il coinvolgimento è stato unilaterale.



Fig. 9 Distribuzione del coinvolgimento del sistema venoso nei neonati (sup = solo sistema venoso superficiale; sup + prof = contemporaneamente sistema venoso superficiale e profondo)

Nei neonati, in 3/7 casi (43%) è stato riscontrato, in seguito all'episodio di CSVT, un infarto venoso cerebrale (emorragico in 1 caso) (Fig.10).

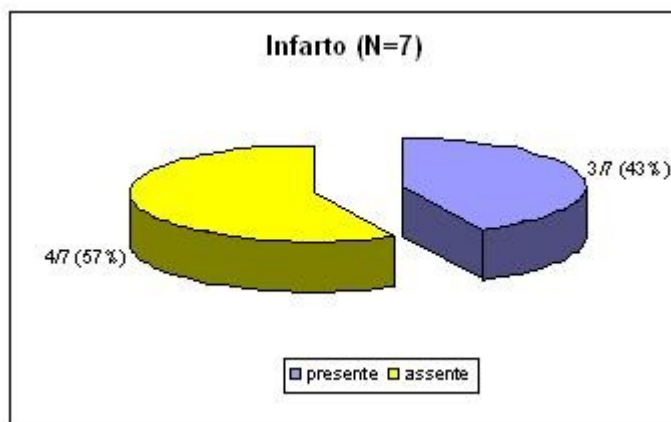


Fig. 10 Distribuzione della presenza di infarto nei neonati.

In tutti i casi neonatali sono state evidenziate sedi d'infarto multiple, e coinvolgenti aree cerebrali diverse (Tab. II)

Tab. II Descrizione delle sedi d'infarto nei neonati (n=3/7).

SEDI DI INFARTO (N = 3/7)	CASI (N)	CASI (%)
Parietale	2	67
Occipitale	2	67
Frontale	1	33
Diffuso	1	33

In tutti i casi la sede dell'infarto è risultata correlata alla sede della CSVT.

CSVT non-neonatale. La CSVT nei bambini si è verificata più frequentemente in uno o entrambi i seni trasversi (14/16 casi, 88%).

Altre sedi coinvolte sono state (in ordine di frequenza) (Fig.11):

- i seni sigmoidei in 10/16 pazienti (63%);
- il seno sagittale superiore (SSS) in 9/16 pazienti (56%);
- una o entrambe le vene giugulari interne in 8/16 pazienti (50%);
- il seno retto in 4/16 pazienti (25%);
- il seno sagittale inferiore (SSI) in 2/16 pazienti (13%);
- le vene cerebrali interne in 2/16 pazienti (13%);
- il torcolare di Erofilo in 2/16 pazienti (13%);
- la vena di Galeno in 1/16 pazienti (6%).

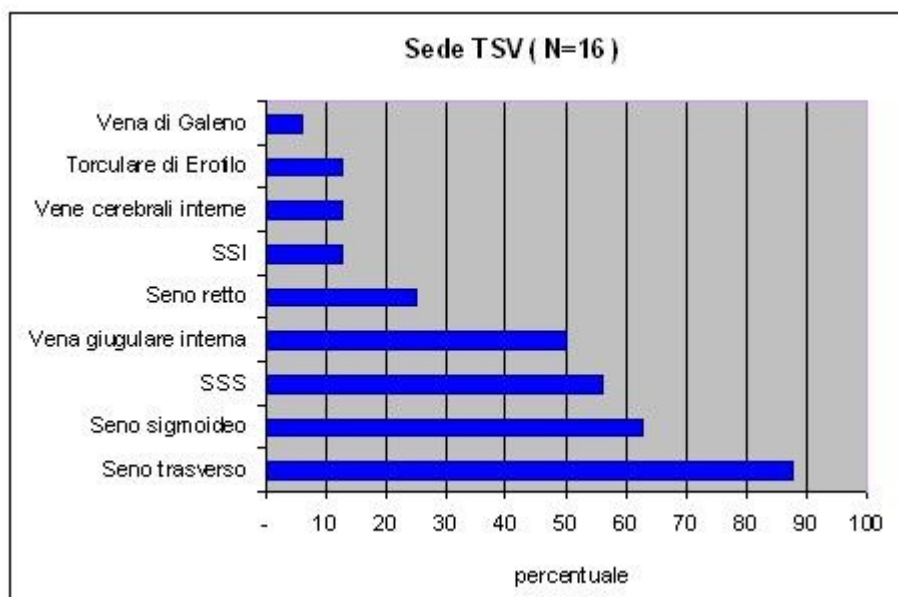


Fig. 11 Frequenza della sede di CSVT nei non-neonati.

(SSS = seno sagittale superiore; SSI = seno sagittale inferiore)

La trombosi ha coinvolto in tutti i casi seni venosi multipli.

In 8/16 pazienti (50%) il seno trasverso è stato interessato insieme al seno sagittale superiore, mentre in 10/16 casi (63%) insieme al sigmoideo. I 3 seni dell'asse trasverso-sigmoideo-giugulare di un lato sono stati coinvolti contemporaneamente in 8/16 pazienti (50%).

Il sistema venoso superficiale è stato coinvolto in 15/16 casi (94%), in 11/16 casi (69%) in maniera isolata, in 1 caso su 16 (6%) è stato interessato dalla trombosi solamente il sistema venoso profondo, mentre in 4/16 casi (25%) vi è stato un contemporaneo coinvolgimento del sistema venoso superficiale e profondo (Fig.12).

In 10/16 casi (63%) vi è stato un interessamento bilaterale dei seni venosi, in 4/16 casi (25%) il coinvolgimento è stato unilaterale ed in 2/16 casi (13%) unicamente dei seni della linea mediana.



Fig. 12 Distribuzione del coinvolgimento del sistema venoso nei non-neonati.

(sup = solo sistema venoso superficiale; prof = solo sistema venoso profondo; sup + prof = contemporaneamente sistema venoso superficiale e profondo)

In 4/16 casi pediatrici (25%) si è la CSVT si è complicata con infarto venoso cerebrale (Fig,13).

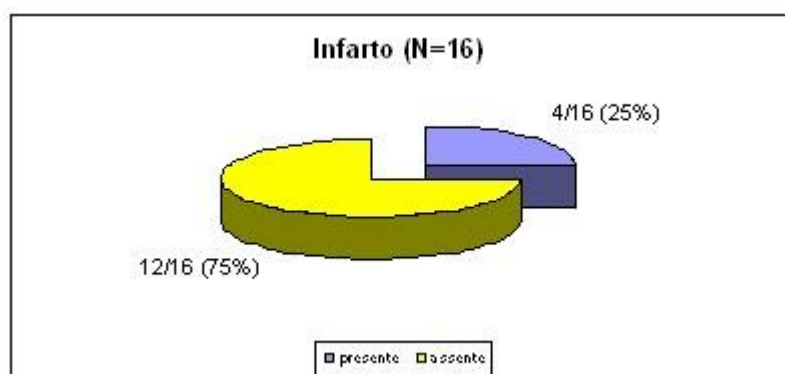


Fig. 13 Distribuzione della presenza di infarto nei non-neonati.

In 3 su 4 casi, le sedi di infarto erano multiple (75%), e interessano diversi distretti cerebrali (tab.III).

Tab. III Descrizione delle sedi di infarto nei non-neonati (n=4).

SEDI DI INFARTO (N = 4)	CASI (N)	CASI (%)
Diffuso	2	50
Parietale	2	50
Temporale	2	50
Occipitale	2	50
Frontale	1	25
Cerebellare	1	25

La sede dell'infarto venoso è risultata correlata alla sede della CVST in 3 pazienti su 4 che hanno avuto l'infarto. La figura B dell'iconografia riporta TC, RM, e angio-RM venosa della paziente 6. Si evidenzia la corrispondenza tra infarto localizzato a livello dei nuclei della base e trombosi localizzata nel sistema venoso profondo.

7.1.1.7 EVOLUZIONE DELLA CSVT

Allo scopo di valutare l'evoluzione della CSVT è stato considerato il miglior esito all'angio RM effettuata successivamente alla diagnosi (a 10 giorni) e al controllo a distanza (30-70 giorni dalla diagnosi). Quattro su 23 pazienti sono stati rivalutati anche a 6 mesi di distanza, e 3 su 23 anche successivamente.

Non sono stati riscontrate recidive di TSV od episodi di trombosi venosa.

CSVT neonatale. E' stato possibile valutare l'evoluzione della CSVT in 4/7 pazienti (57%), poiché 2/7 sono deceduti prima di poter eseguire un'angio RM di controllo e un paziente è stato perso al follow-up.

Dei 4/7 pazienti rivalutati, 3/4 (75%) hanno avuto una ricanalizzazione parziale o completa, mentre 1/4 paziente, con presenza di CSVT già alla RM fetale (ma riconosciuta a posteriori solo dopo la nascita), ha mostrato un peggioramento alla nascita, che successivamente è rimasto invariato (Tab.IV).

Tab. IV Descrizione dell'evoluzione della trombosi nei neonati (ogni paziente è rappresentato da un numero).

PAZIENTE	10 gg	30 – 70 gg	ALTRO
1	NN	NN	
2	P	I	I ad 1 a
3	NN	RP	
4	DEC	DEC	
5	RC	NN	
6	P	RC	
7	DEC	DEC	

* P = evoluzione peggiorata; I = evoluzione invariata; RP = ricanalizzazione parziale; RC = ricanalizzazione completa; NN = non determinato; DEC = deceduto; gg =giorni; a= anno.

CSVT non-neonatale. Complessivamente in 15/16 casi (94%) seguiti neuroradiologicamente, l'ultimo controllo considerato ha dimostrato la presenza di ricanalizzazione parziale in 9/15 (60%) e completa in 6/15 casi, 40%).

In particolare, a 10 giorni dalla diagnosi l'evoluzione osservata è stata la seguente: in 3/15 pazienti (20%) peggiorata, in 4/15 (27%) invariata, in 5/15 si è osservata una ricanalizzazione parziale (33%), in 3/15 una ricanalizzazione già completa (20%).

A 30-70 giorni dalla diagnosi tutti i pazienti rivalutati (11/16) hanno evidenziato una ricanalizzazione parziale (8/11 casi, 72,7%) o completa (3/11 casi, 27,3%). Dei rimanenti, 2 erano deceduti, 3 non sono stati rivalutati per la precedente evidenza di ricanalizzazione completa.

Le rivalutazioni in angio RM, eseguite in epoche successive (5/16 casi) non hanno evidenziato modifiche del quadro presente a 30-70 giorni, eccetto in un caso in cui la ricanalizzazione parziale a 2 mesi, è risultata completa a 6 mesi. (Fig.14)

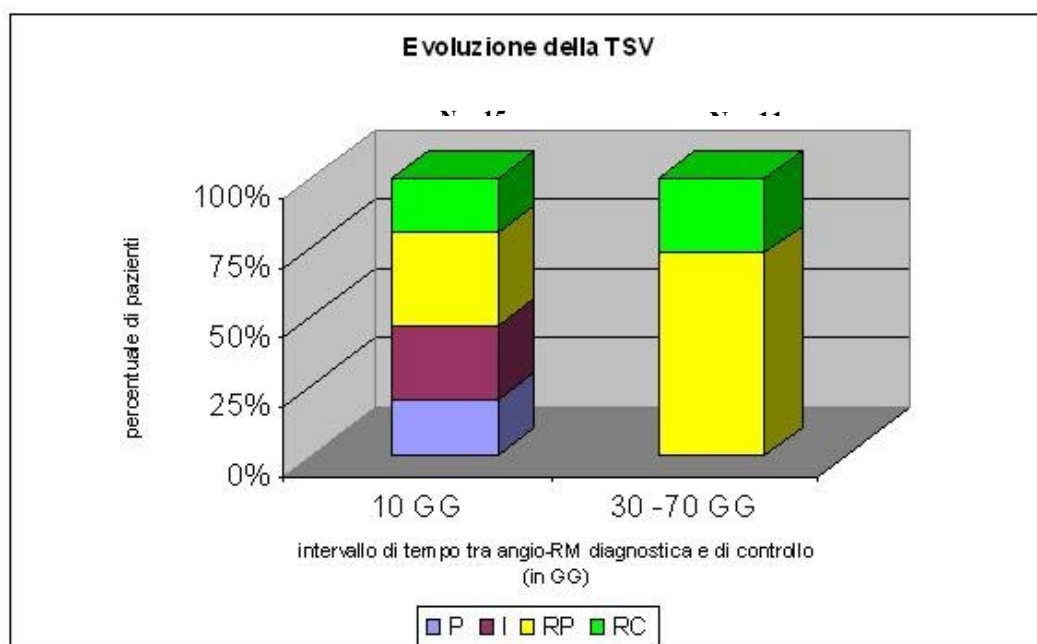


Fig. 14 Evoluzione della trombosi rispetto al momento della diagnosi nei non-neonati (P = trombosi peggiorata; I = trombosi invariata; RP = ricanalizzazione parziale; RC = ricanalizzazione completa; GG = giorni)

Un esempio di ricanalizzazione parziale dei seni venosi precedentemente coinvolti è riportato in figura A dell'iconografia che rappresenta il circolo venoso cerebrale del paziente 11 al momento della diagnosi e al controllo eseguito dopo 60 giorni.

7.1.1.8 TERAPIA

CSVT neonatale. 3/7 neonati (43%) hanno ricevuto un trattamento antitrombotico, mentre i restanti 4/7 casi (57%) non sono stati trattati. In 2/3 casi (67%), è stata somministrata eparina standard (UFH), che in 1 è stata poi sostituita con eparina a basso peso molecolare (LMWH). Uno su 7 casi (14%) è stato trattato solo con LMWH. La LMWH usata è stata la nadroparina.

Tutti i pazienti hanno ricevuto terapie di supporto (terapia diuretica (5/7), terapia antibiotica (2/7)). Tutti i casi sono stati ricoverati in terapia intensiva neonatale (Tab.V).

CSVT non-neonatale. Quindici su 16 pazienti (94%) sono stati trattati con terapia antitrombotica. 14 su 16 (86%) hanno ricevuto un trattamento anticoagulante: LMWH in 11/16 casi (69%), UFH seguita da LMWH in 2/16 casi (13%) solo UFH in 1 (6%) paziente deceduto dopo 7 giorni dopo l'esordio. Due su 16 casi (13%) sono stati trattati con terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico o ASA), uno dei quali a seguito di reazione da ipersensibilità all'eparina.

Per quanto riguarda la terapia di supporto, 4/7 casi affetti da otomastoidite (57%) sono stati trattati chirurgicamente con mastoidectomia, un 1 caso è stato sottoposto a confezionamento di shunt spino-peritoneale nel corso del follow up, per ipertensione liquorale persistente. 13/16 casi (81%) i pazienti hanno ricevuto terapia diuretica, 8/16 (50%) terapia antibiotica. Tre su 16 casi (19%) sono stati ricoverati in terapia intensiva pediatrica.

Tab. V Trattamento nei neonati (N = 7) e non-neonati (N = 16).

TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO	CASI A (N)	CASI A (%)	CASI B (N)	CASI B (%)
AC	14	87,5	3	42,9
AG	2	12,5	0	0
ALTRE TERAPIE				
Mastoidectomia	4	25	0	0
Shunt SP	1	6,3	0	0
Diuretici	13	81,3	5	71,4
Antibiotici	8	50	2	28,6
Nessuna	1	6,3	4	57,1

* A = neonati; B = non-neonati; AC = terapia anticoagulante (UFH e/o LMWH); AG = terapia antiaggregante (ASA); MAST = mastoidectomia ; SHUNT SP = shunt spino-peritoneale.

7.1.1.9 ESITO A DISTANZA

È stata considerata la valutazione neurologica della dimissione (esito a breve termine) e, nel caso dei 15 pazienti che si sono presentati per l'aggiornamento del follow-up, quella di luglio 2011 (esito a lungo termine). Negli altri casi i dati dell'ultimo follow-up sono stati ricavati dal RITI o dalla revisione delle schede dei controlli ambulatoriali.

La durata media del follow-up stata di 2,7 anni (mediana = 1,5 anni; range = 6 giorni-7 anni).

Nella popolazione studiata 5/23 pazienti sono deceduti (22%) e 14/23 pazienti (61%) hanno sviluppato almeno un deficit neurologico, che in 6/14 casi si è rivelato grave (43%).

CSVT neonati. La durata media del follow-up nei neonati è stata di 2,6 anni (mediana = 2,6 anni; range = 17 giorni-5 anni).

2 su 7 neonati (29%) sono deceduti: 1/7 durante il ricovero (esito a breve termine) e 1/7 in seguito (esito a lungo termine).

Tutti i pazienti sopravvissuti hanno avuto tutti esiti neurologici residui persistenti sia a breve che a lungo termine. In particolare, alla dimissione (esito a breve termine) 3/6 pazienti sopravvissuti (50%) presentavano esiti gravi, i rimanenti 3 (50%) esiti lievi. Al follow up a lungo termine 3/5 pazienti sopravvissuti (60%) presentavano esiti neurologici gravi, 2/5 (40%) lievi (Fig.15).

Complessivamente, quindi, la prognosi è risultata sfavorevole nel 57% (4/7) dei pazienti alla valutazione a breve termine, e nel 71% (5/7) dei pazienti a lungo termine.

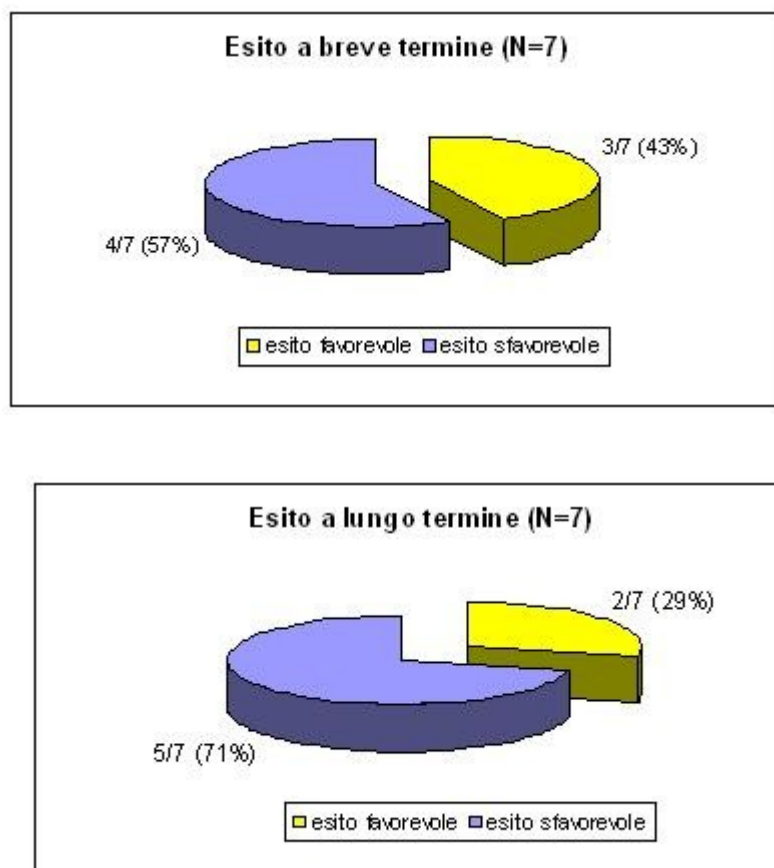


Fig. 15 Distribuzione dei neonati per esito.

I deficit neurologici residui riscontrati a breve e lungo termine sono esposti in dettaglio in Tab.VI.

Tab. VI Frequenza esiti neurologici nel neonato a breve e lungo termine.

ESITI A BREVE TERMINE (N = 7)	CASI (N)	CASI (%)	ESITI A LUNGO TERMINE (N = 7)	CASI (N)	CASI (%)
Nessuno (Neg)	0	0	Nessuno (Neg)	0	0
M lieve	2	29	M grave	1	14
M grave	2	29	C lieve	2	29
C grave	2	29	C grave	3	43
C lieve	1	14	S lieve	1	14
S lieve	1	14	L	1	14
L lieve	1	14	Comp lieve	1	14
Comp	0	0	Comp grave	1	14
E controllata	3	43	E controllata	2	29
E farmaco resistente	2	29	E farmaco resistente	1	14
Decesso	1	14	Decesso	2	29

* M = deficit motorio; C = deficit cognitivo; S = deficit sensitivo; L = disturbo del linguaggio; Comp = disturbo comportamentale; E = epilessia.

CSVT non-neonati. La durata media del follow-up nei non-neonati è stata di 2,7 anni (mediana = 1,3 anni; range = 6 giorni-7 anni).

Tre su 16 pazienti con CSVT non-neonatale (19%) sono deceduti: 2 durante il ricovero (esito a breve termine) come diretta conseguenza della trombosi e 1 in seguito (esito a lungo termine).

I pazienti sopravvissuti, hanno avuto il seguente esito neurologico :

- a breve termine: 2/14 pazienti (14%) esiti gravi, 9/14 (64%) esiti lievi e

3/14 un recupero completo (21%)

- a lungo termine: 2/13 pazienti (15%) hanno presentato esiti gravi, 2/13 (15%) esiti lievi e 9/13 (69%) hanno avuto un completo recupero (Fig.16).

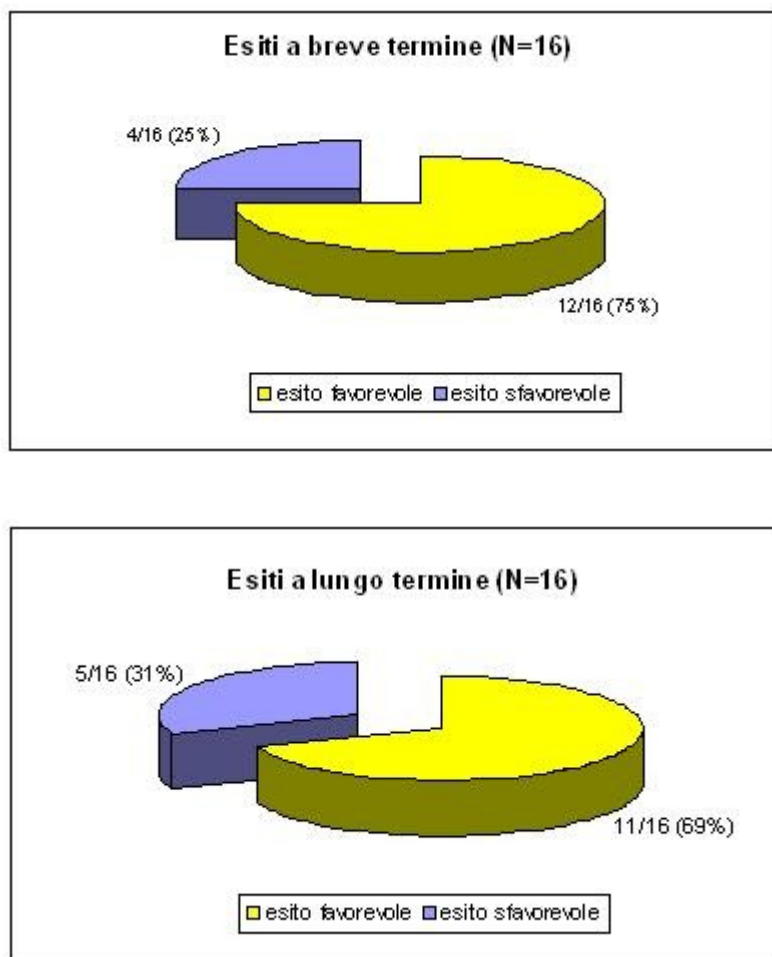


Fig. 16 Distribuzione esiti neurologici nei non-neonati a breve e lungo termine.

I tipi di deficit neurologici residui riscontrati a breve e lungo termine sono indicati in Tab.VII.

Tab. VII Frequenza esiti neurologici nel non-neonato a breve e lungo termine.

ESITI A BREVE TERMINE (N = 16)	CASI (N)	CASI (%)	ESITI A LUNGO TERMINE (N = 16)	CASI (N)	CASI (%)
Nessuno (Neg)	3	19	Nessuno (Neg)	9	56
M lieve	9	56	M lieve	2	12,5
M grave	2	13	M grave	1	6
S grave	1	6	S grave	1	6
L grave	1	6	L grave	1	6
L lieve	0	0	L lieve	0	0
C lieve	1	6	C lieve	2	13
C grave	1	6	C grave	0	0
Comp	0	0	Comp	0	0
E	0	0	E farmaco resistente	1	6
Decesso correlato CSVT-	2	13	Decesso per TSV	2	13
Decesso x altro	0	0	Decesso per altro	1	6

* M = deficit motorio; C = deficit cognitivo; S = deficit sensitivo; L = disturbo del linguaggio; Comp = disturbo comportamentale; E = epilessia.

Le caratteristiche cliniche della popolazione studiata paziente sono riassunte in appendice 4 (Tab.A e B).

7.1.2 ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI

È stata analizzata nella popolazione studiata la relazione tra l'età all'esordio (neonatale o non-neonatale) e l'esito a distanza, mediante test di Fisher.

L'**età all'esordio** è risultata significativamente correlata ad un esito sfavorevole a lungo termine ($p = 0,027$). In particolare si osserva che su 7 neonati nessuno ha presentato un completo recupero clinico e 5/7 hanno avuto un outcome sfavorevole a lungo termine. Diversamente su 16 bambini, 9 presentavano un recupero neurologico completo all'ultimo follow-up, 2 presentavano un deficit neurologico lieve, 5/16 hanno avuto prognosi sfavorevole (esiti gravi in 5, decesso in 3).

Considerando il sottogruppo dei bambini (CSVT non-neonatale) l'età all'esordio non è risultata correlata con l'esito a distanza, mentre sono state riscontrate altre correlazioni statisticamente significative.

Tra i fattori di rischio, l'**otomastoidite** è risultata significativamente correlata ad un esito favorevole a lungo termine ($p = 0.03$). In particolare 7/7 pazienti con otomastoidite hanno avuto un esito favorevole a lungo termine, mentre 5/9 pazienti che non hanno avuto l'otomastoidite hanno avuto un esito sfavorevole.

Tra i sintomi di presentazione clinica, la **cefalea** è risultata significativamente correlata ($p = 0,03$) ad un esito favorevole a lungo termine. In particolare 7/7 pazienti con cefalea hanno avuto un esito favorevole a lungo termine, mentre 5/9 pazienti che non hanno avuto la cefalea hanno avuto un esito sfavorevole.

Il **coma** si conferma correlato con un outcome sfavorevole a breve ($p = 0,007$) e lungo termine ($p = 0,018$). Tutti i pazienti con coma, infatti, hanno avuto un esito sfavorevole a breve e a lungo termine (3/3), mentre tra i pazienti non in coma solo 1/13 ha avuto esiti sfavorevoli a breve termine e 2/13 hanno avuto esiti sfavorevoli a lungo termine.

Anche la presenza di **infarto venoso** risulta significativamente correlata con un

esito sfavorevole a breve termine ($p = 0,027$). In particolare 3/4 pazienti con infarto hanno avuto un esito sfavorevole, mentre 11/12 pazienti senza infarto hanno avuto un esito favorevole.

La presenza di infarto non è risultata significativamente correlata con l'outcome a lungo termine. Osserviamo che 3/4 pazienti con infarto hanno avuto esiti sfavorevoli a lungo termine, mentre 10/12 pazienti senza infarto hanno avuto un esito favorevole; tale relazione non risulta però statisticamente significativa ($p = 0,06$) probabilmente per la scarsa numerosità del campione.

La relazione tra coinvolgimento del sistema venoso profondo ed esito sfavorevole documentata in letteratura non si è confermata con significatività statistica nella nostra casistica ($p = 0,06$ a breve termine; $p = 0,25$ a lungo termine).

Non sono risultati altresì significativamente correlati all'outcome:

- i dati anagrafici;
- i fattori di rischio eccetto la mastoidite;
- il numero di fattori di rischio presenti;
- la sintomatologia clinica all'esordio, eccetto la cefalea;
- il coinvolgimento dei singoli seni, il numero o la bilateralità delle sedi coinvolte;
- la ricanalizzazione;
- la terapia.

7.1.3 *STATO DI IPERCOAGULABILITA' (TROMBINO GENERAZIONE)*

Quindici su 18 pazienti sopravvissuti hanno acconsentito a partecipare a questa seconda fase dello studio. Un paziente è stato escluso poiché il prelievo è stato eseguito a 7 giorni dall'esordio dell'evento trombotico, mentre il paziente si trovava ancora in fase di riacutizzazione di sindrome nefrosica in corso di terapia corticosteroidica.

E' stata considerata pertanto una popolazione di studio composta da 14 casi, di cui

13 maschi (93%). L'età media dei pazienti al momento del prelievo era di 8 anni (mediana 6,3 anni; range 3-15,5 anni).

Il prelievo è stato eseguito dopo un intervallo medio di 41 mesi dall'esordio dell'evento trombotico (mediana 42 mesi; range 3-84 mesi). Quattro su 14 casi avevano presentato CSVT in età neonatale, 10 in età pediatrica. Non è stato necessario completare lo screening ipercoagulativo poiché tutti i difetti risultavano già definiti.

Ventisei su 28 genitori dei 14 bambini studiati hanno acconsentito allo studio. Sono stati raccolti infine i campioni di 14 bambini sani e di 32 adulti sani arruolati come gruppo di controllo.

Non sono state riscontrate differenze significative per sesso ed età tra gruppi di casi e gruppi di controlli (Appendice 3).

Considerando la valutazione della TG ottenuta mediante ETP test, non sono emerse differenze statisticamente significative nei valori di ETP e PICCO tra i seguenti gruppi:

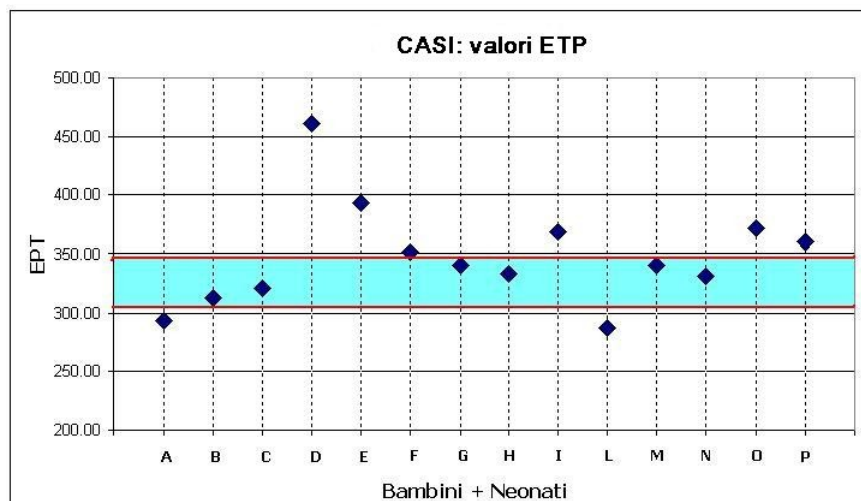
- gruppo dei casi vs gruppo dei controlli;
- gruppo dei casi con pregressa CSVT neonatale vs gruppo dei casi con pregressa CSVT in età pediatrica;
- gruppo dei casi con outcome favorevole vs gruppo dei casi con outcome sfavorevole;
- gruppo dei casi con otomastoidite vs gruppo dei casi senza otomastoidite;
- gruppo dei casi con alterazioni trombofiliche vs gruppo dei casi senza trombofiliche;
- genitori dei casi con alterazioni trombofiliche vs genitori dei casi senza alterazioni trombofiliche;
- genitori dei casi con alterazioni trombofiliche vs i controlli adulti.

E' emersa una differenza statisticamente significativa tra i valori di PICCO dei genitori dei casi di CSVT rispetto ai controlli adulti (media PICCO = 153,6 verso 140,4). Tuttavia tale risultato non si è confermato per quanto riguarda i

valori di ETP.

La figura 17 presenta la distribuzione dei valori di ETP e PICCO nei casi rispetto all'intervallo definito dalla media ± 1 DS dei valori di controllo.

A



B

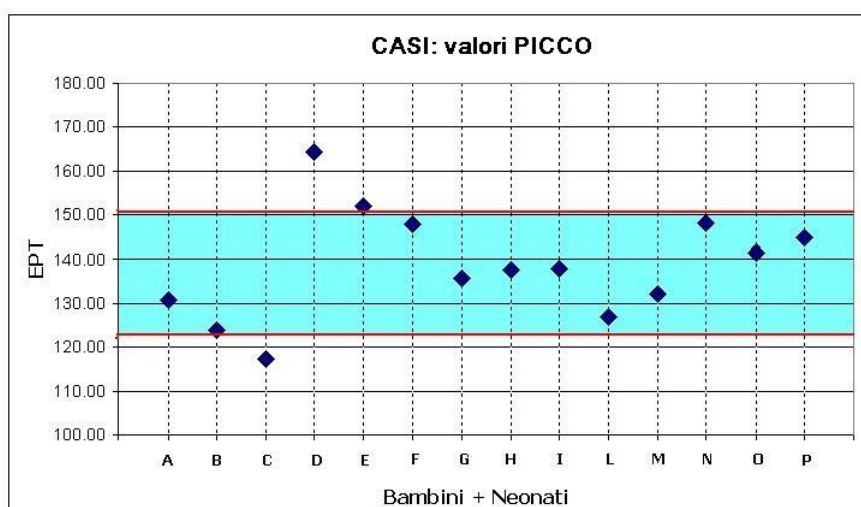


Fig. 17 Distribuzione dei valori di ETP (A) e di PICCO (B) nei casi.

Il software Thrombinoscope utilizzato nell'ambito del metodo CAT, non ha permesso di derivare dalle curve di TG i parametri d'interesse (lag time, picco e ETP) in 1/14 campioni. Dalla valutazione della TG condotta mediante metodo CAT nei pazienti rimanenti (n=13) e nei controlli (n=15), è emersa una differenza

statisticamente significativa tra casi e controlli nel PICCO ($p=0,016$) e nell'ETP ($P=0,010$) misurati ad alto TF (10 pM) in assenza di APC. La figura 18 rappresenta la distribuzione dei parametri di TG nei casi e nei controlli.

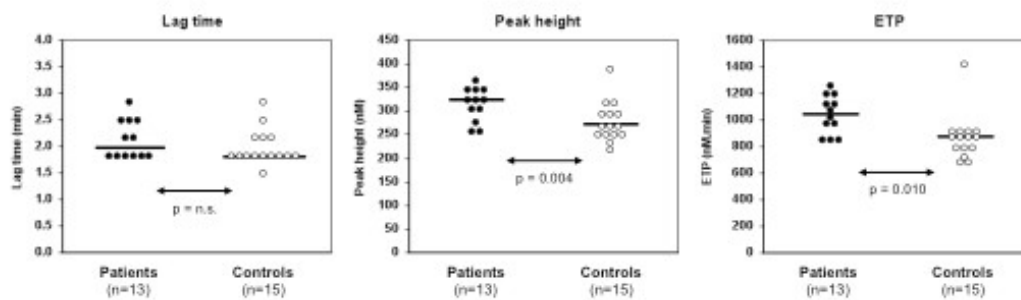


Fig. 18 Parametri di TG (lag time, PICCO e ETP) nei pazienti con CSVT e nei controlli. La linea orizzontale rappresenta la mediana dei valori.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le caratteristiche dei nostri pazienti confermano alcuni dati emergenti dalla recente letteratura. Alcuni aspetti meritano di essere sottolineati, in particolare riguardo i fattori di rischio e i fattori che condizionano la prognosi della CSVT.

1. Si conferma che la trombosi dei seni venosi cerebrali (CSVT) è raramente idiopatica in età pediatrica (solo in 1/23 dei nostri pazienti non è stato identificato alcun fattore di rischio), a differenza di quanto si verifica negli adulti in cui la CSVT è idiopatica nel 10-25% dei casi.²¹
2. Tra i fattori di rischio, l'otomastoidite si conferma essere il più frequente nei bambini, così come si conferma la sua correlazione con una buona prognosi a lungo termine.^{30,56,64,65}
3. I nostri dati confermano che la presentazione clinica della CSVT differisce in modo significativo nel neonato rispetto ai pazienti di età superiore.^{21,25,49}

Nel neonato la CSVT si presenta in modo aspecifico, (distress respiratorio, sofferenza perinatale, iporeattività, convulsioni) e questo implica che l'indice di sospetto per CSVT in caso di tali manifestazioni deve essere elevato. Proprio l'aspecificità dei sintomi osservati, infatti, può essere una delle ragioni imputabili nel ritardo di diagnosi di CSVT, che nel neonato risulta essere mediamente maggiore rispetto a quello riscontrato nei pazienti più grandi (rispettivamente la media è 15 e 7 giorni).

D'altra parte è utile sottolineare l'importanza di diagnosticare tale patologia il prima possibile in fase acuta per poter intervenire precocemente, data anche la severità della prognosi osservata specialmente nella CSVT neonatale.

Il segno clinico più frequente in età neonatale restano comunque le crisi epilettiche. Questo rilievo impone che in tutti i casi di convulsioni neonatali l'iter diagnostico non si limiti all'ecografia cerebrale (non sufficientemente sensibile nella visualizzazione dei seni, soprattutto per

quanto riguarda il sistema venoso profondo), ma venga completato con l'esecuzione di RM e angio-RM anche in fase venosa.⁵¹

Nelle età successive, all'esordio della CSVT, si conferma una netta prevalenza dei segni e sintomi di ipertensione endocranica (88%).

In più della metà dei casi l'ipertensione endocranica si è presentata in associazione ad alterazioni del sensorio, quale sopore o coma. Nella nostra casistica la presenza di coma all'esordio si è dimostrata essere il fattore correlato con maggior forza ad un esito sfavorevole sia nel breve, che nel lungo termine (rispettivamente $p = 0,009$ e $p = 0,018$).^{56,64}

4. Un ulteriore aspetto da considerare per la prognosi è la sede della CSVT. Sebbene la CSVT coinvolga di gran lunga più frequentemente il sistema venoso superficiale (in particolare il seno trasverso, anche per la comune associazione della CSVT pediatrica con l'otomastoidite, che può complicarsi con CSVT nell'asse trasverso-sigmoido-sagittale per contiguità), un coinvolgimento del sistema venoso profondo deve allertare per la maggior gravità del quadro che spesso presentano questi pazienti. Nella nostra casistica in 2/3 pazienti deceduti era coinvolto il sistema venoso profondo. In letteratura il coinvolgimento del sistema venoso profondo viene più volte riportato come fattore prognostico negativo.^{21,56,64} Nella nostra popolazione tale correlazione non è risultata statisticamente significativa, ma forse anche per la scarsa numerosità del campione.
5. Gli infarti, anche nel nostro studio, si confermano più frequenti in età neonatale (43%) rispetto alle età successive (25%), a conferma dell'ipotesi che i meccanismi di compenso dell'ipertensione intracranica nel neonato non siano sufficientemente maturi per garantire un'adeguata perfusione cerebrale.^{21,25,49,60}

La presenza d'infarto rappresenta uno dei fattori associati ad un outcome sfavorevole dopo un episodio di CSVT.⁵⁶ Nella nostra popolazione l'infarto venoso è risultato significativamente correlato con l'outcome solo nel breve termine ($p = 0,027$); mentre tale relazione non ha raggiunto la

significatività statistica nel lungo termine ($p = 0,06$).

A differenza degli studi sugli adulti che riportano non esservi correlazione tra localizzazione delle lesioni cerebrali e sede della trombosi, nello studio pediatrico di Teksam et al.⁶⁰ la localizzazione della lesione è risultata corrispondente al territorio di drenaggio venoso dei vasi ostruiti sia in età neonatale che nelle età successive. Anche il nostro studio evidenzia una relazione tra le sedi in cui si sviluppa l'infarto e quelle in cui si verifica la trombosi. Questo dato confermerebbe ancora una volta la maggiore vulnerabilità all'ipertensione endocranica dell'encefalo nell'età evolutiva e in particolare in quella neonatale.

4. La CSVT infantile si conferma una patologia gravata da esiti neurologici permanenti in un'elevata percentuale di pazienti (60%) e da una percentuale di mortalità non trascurabile (21%), soprattutto se si considera singolarmente l'età neonatale (29%).^{21,56,64,65} Quest'ultima anche nel nostro studio si conferma essere correlata ad una prognosi significativamente peggiore rispetto all'età pediatrica. Tra i neonati ben 5/7 (71%) hanno avuto un esito sfavorevole (decesso -in 2/7 casi- od esiti neurologici gravi), mentre 11/16 (69%) bambini di età successive hanno avuto un esito favorevole, nella maggior parte dei casi con un recupero neurologico completo.

Gli esiti neurologici residui dopo CSVT neonatale, anche nel nostro studio, sono differenti da quelli del resto della popolazione pediatrica esaminata, in quanto si caratterizzano per una maggiore prevalenza di alterazioni cognitive (71% vs 12,5%) e epilessia (43% vs 6,3%).

5. La ricanalizzazione dei vasi dopo CSVT è stata oggetto di numerosi studi, anche pediatrici.^{30,37,56,59,64}

E' interessante sottolineare che, mentre tali studi non hanno indagato la ricanalizzazione prima dei 20 giorni dall'esordio, la nostra casistica, sebbene monocentrica e quindi di dimensioni relativamente ridotte, aggiunge il dato della ricanalizzazione a 10 giorni. Si tratta tuttavia sempre di una ricanalizzazione a medio termine. Di fatto sia gli studi pubblicati,

sia il nostro lavoro concordano nell'evidenziare che la ricanalizzazione a medio e lungo termine non influisce significativamente sulla prognosi clinica.^{30,37,56,59,64} Un recente studio basato su un database collaborativo europeo di 396 pazienti, suggerisce piuttosto una relazione tra rischio di recidiva di CSVT e mancata ricanalizzazione (insieme ad altri fattori quali l'età all'esordio, l'assenza di terapia anticoagulante, e la variante protrombinica G20210A).³⁷

Le linee guida sul trattamento in età pediatrica attualmente stabiliscono la durata del trattamento anticoagulante proprio sulla base della ricanalizzazione.^{48,54} E' auspicabile che nuovi lavori, più numerosi e adeguatamente disegnati (trials clinici randomizzati) possano portare ad una diminuzione della durata della terapia anticoagulante, con un eventuale successivo passaggio a dosi profilattiche per un tempo variabile sulla base del rischio di recidiva con evidenti vantaggi anche per quanto riguarda la compliance, trattandosi principalmente di farmaci somministrati per via sottocutanea in cui il dosaggio profilattico coincide con una riduzione delle somministrazioni quotidiane.

D'altra parte, la forte relazione che si rileva tra gravità clinica all'esordio ed eziologia da un lato e prognosi dall'altro, suggerirebbe di prevedere anche in età pediatrica differenti schemi terapeutici sulla base della severità del quadro clinico in fase acuta analogamente a quanto suggerito dalle linee guida per l'adulto²⁴, eventualmente anche mediante la messa a punto di uno score di gravità.

6. La ricorrenza della CSVT non è un evento frequente. In letteratura due studi condotti su popolazioni di numerosità significativa, quello del gruppo canadese (160 pazienti) e lo studio multicentrico europeo (266 pazienti indagati neuroradiologicamente al follow-up), riportano la recidiva di CSVT del 3-8% dei pazienti.^{6,37} Nel nostro studio non si è verificato nessun caso di ricorrenza di CSVT dopo un periodo medio di follow-up di 2,7 anni.
7. Il dato di prevalenza di fattori trombofilici ereditari nella nostra casistica è

pari a 26% e si colloca nel range riportato in letteratura (12-62%) relativamente a casistiche di pazienti con CSVT pediatrica. Tale valore, superiore a quello atteso nella popolazione generale (5-7%) confermerebbe l'ipotesi già avanzata da altri autori di un'associazione positiva tra trombofilia e trombosi dei seni venosi cerebrali, pur essendo tale risultato non conclusivo.^{21,25,30,56,65}

Nella nostra casistica, la presenza in un paziente di fattori trombofilici anche multipli, non risulta correlata in modo statisticamente significativo con la prognosi, come già osservato in altri studi.^{7,33,56} Kenet e colleghi³⁷ segnalano la mutazione protrombinica G20210A tra i fattori di rischio di recidiva di trombosi venosa nei pazienti con un primo episodio di CSVT. Un recente metanalisi invece avrebbe confermato l'associazione tra tutti i fattori protrombotici da noi considerati il rischio di sviluppare un primo episodio di CSVT o una recidiva di CSVT dopo un primo evento⁶⁹. Nulla possiamo dire circa l'associazione tra trombofilia e rischio di recidiva di trombosi nella nostra popolazione, non essendosi verificate recidive.

Considerando il primo metodo di valutazione della TG da noi utilizzato (ETP test) Il nostro studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative nella generazione di trombina tra bambini con e senza CSVT.

Analogamente nessuna significativa differenza è emersa confrontando i pazienti che avevano sviluppato CSVT in età neonatale e in età pediatrica, piuttosto che i pazienti che all'ultimo follow-up presentavano un esito favorevole con quelli con esito sfavorevole.

È ancora più sorprendente che nemmeno nei pazienti con pregressa CSVT portatori di alterazioni trombofiliche note siano stati misurati valori di ETP e di PICCO significativamente superiori rispetto ai valori dei controlli e dei pazienti senza trombofilia.

Un primo limite del nostro studio è rappresentato dalla scarsa numerosità della

popolazione analizzata. Ci preme sottolineare che la rara frequenza di questa patologia limita la possibilità di condurre studi monocentrici, che d'altra parte offrono il vantaggio di una maggiore omogeneità nella fase di raccolta ed analisi dei campioni. Non sono a noi note casistiche monocentriche di CSVT pediatrica più numerose della nostra.

L'assoluta mancanza anche solo di un trend di aumentata TG nei pazienti rispetto ai controlli, fa supporre altresì che tale risultato non possa essere spiegato solo dalle piccole dimensioni del campione.

Un limite potrebbe essere rappresentato dalla metodica di analisi usata. Lo studio della trombino generazione è stato condotto inizialmente mediante il kit ETP (con strumentazione BCS, Behring Coagulation System), poiché questo rappresenta uno dei test attualmente più commercializzati, proposto come possibile test di screening della trombofilia al posto della ricerca dei singoli difetti noti. Si tratta, infatti, di una metodica automatizzata di relativamente facile esecuzione.

Nell'ambito della popolazione analizzata per la trombino generazione, 4/14 pazienti (29%) erano portatori di alterazioni trombofiliche note (FV Leiden in 1, PT G20210A in 1, aumentati livelli di FVIII, FIX e FXI in 2). I livelli di antitrombina, di protrombina (PT), di proteina S e di fattore VIII sono tra i principali determinanti della curva di trombino generazione. Non sono stati riscontrati, tuttavia, valori di ETP e PICCO superiori in questi pazienti. Mentre per quanto riguarda la mancata sensibilità del test ai livelli di proteina S, la spiegazione può derivare dalla mancata possibilità offerta dal kit ETP di eseguire il test di TG in presenza di APC, è più difficile comprendere la mancata sensibilità agli aumentati livelli di PT e di FVIII attesi nel gruppo dei casi sulla base dei difetti trombofilici riscontrati.

È noto che la trombino generazione rappresenta una famiglia di test. L'ETP test (BCS) è una metodica automatizzata che fornisce il test basale di TG su plasma defibrinato, povero di piastrine. Recentemente numerosi dati della letteratura spingono a mettere in discussione la validità dell'ETP test. Altre metodiche di TG quali il CAT (calibrated automated thrombogram), sebbene più complesse

risultano accurate e permettono di eseguire test modificati, ad esempio mediante l'aggiunta di proteina C attivata (APC) o trombomodulina (TM). Nell'ipotesi che l'assenza di risultati positivi potesse essere legata al test usato, la valutazione della TG è stata ripetuta nei casi affetti da CSVT e nei controlli pediatrici mediante metodo CAT condotto ad alto TF in assenza e in presenza di basse dosi di APC. Tali procedure potrebbero dimostrarsi più sensibili e capaci di slatentizzare alterazioni trombofiliche quali i deficit di inibitori naturali o il FV Leiden anche in età pediatrica. In queste condizioni sperimentali è emersa una differenza significativa nei livelli di PICCO e di ETP misurati ad alto TF e in assenza di APC. La presenza di alto TF mirava a ridimensionare l'effetto degli aumentati livelli di FVIII che per quanto persistenti nei nostri pazienti rappresentano un'alterazione coagulativa il cui significato pro-trombotico non è ancora chiaro. La differenza evidenziata tra casi e controlli potrebbe essere spiegata da livelli di protrombina più elevati nei casi, o da livelli ridotti di AT. Curiosamente il lag time era più alto nei casi rispetto ai controlli, anche se la differenza non è risultata significativa, e questo sarebbe compatibile con la presenza di livelli di protrombina aumentati nei casi. La differenza nell'ETP e nel PICCO potrebbero derivare inoltre dalla presenza di livelli di fibrinogeno aumentati nei casi rispetto ai controlli, che però sono risultati normali nei nostri pazienti. Nella nostra popolazione il campione ematico utilizzato per la valutazione della TG è stato raccolto al di fuori della fase acuta del TE, anche perché il transitorio aumento del fibrinogeno nell'ambito della risposta di fase acuta potrebbe determinare falsi positivi in cui l'aumento della TG è legato ad una risposta al TE piuttosto che alla possibile causa plasmatica di questo.

La differenza nei livelli di TG tra casi e controlli non è stata confermata in presenza di APC. Questo potrebbe essere dovuto alla presenza, tra i controlli, di un portatore di FV Leiden. Un'altra possibile spiegazione è legata al fatto che, poiché i bambini si sono rivelati più sensibili all'APC degli adulti, è stato necessario eseguire il test ad una concentrazione di APC piuttosto bassa (per evitare di perdere del tutto la TG), che potrebbe aver reso il test meno sensibile al difetto di PS o ad eventuali difetti di TFPI per il momento da noi non indagati.

Non essendovi stati, invece, casi di recidiva di TE nella nostra popolazione, non ci è stato possibile indagare la relazione tra ipercoagulabilità e rischio di recidiva.

La trombino generazione rappresenta una metodica affascinante poiché permette di studiare le possibili alterazioni emostatiche in modo globale, considerando anche le interazioni tra singoli fattori. Altresì l'uso di test di TG semplificati, che cominciano ad essere proposti come test di screening della trombofilia può condurre in realtà a risultati meno affidabili. I test di trombino generazione rappresentano un potenziale valore aggiunto nello studio della trombofilia, se applicati in modo ragionato mediante l'uso di sistemi validati adattati alla popolazione studiata e al quesito che di volta in volta si pone al test. Essi comunque vanno affiancati ai tradizionali screening trombofilici, più che anteposti ad essi.

In conclusione, la CSVT si conferma essere una patologia gravata da prognosi severa, sia in termini di morbilità che di mortalità.

Sono numerosi e concordanti i dati riguardanti i fattori che influiscono sulla prognosi, e da un loro esame emerge che probabilmente è proprio la fase acuta della patologia quella in cui concentrare gli sforzi per ottimizzare la terapia antitrombotica e di supporto, in particolare nel neonato e nei pazienti con quadro clinico severo. Ulteriori studi sono necessari anche per chiarire se sia veramente utile protrarre per un lungo periodo la somministrazione di farmaci anticoagulanti dato che fattori come la ricanalizzazione a lungo termine non sembrano influire sulla prognosi.

E' stata dimostrata la presenza di un'ipercoagulabilità nei pazienti affetti da CSVT rispetto a controlli sani, anche a distanza dall'evento TE. Resta da chiarire, mediante completamento del presente studio l'eventuale ruolo di questo stato ipercoagulabile nella prognosi clinica dei pazienti affetti da CSVT.

APPENDICI

APPENDICE1

STUDIO DELLA COAGULAZIONE in CVT - scheda paziente									
NOME			COGNOME				N° PZ		
D.N.			MASCHIO	<input type="checkbox"/>	FEMMINA	<input type="checkbox"/>			
GRUPPO SANGUIGNO:			TELEFONO:						
INDIRIZZO									
DIAGNOSI (ed età di esordio)									
DATA E ORA PRELIEVO:					SEDE:				
N° PROVETTE:									
ANAMNESI FAMILIARE (presenza o meno delle patologie di seguito elencate in parenti di 1°grado)									
Infarto miocardico (specifica età)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Ictus cerebrale (specifica età)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Trombosi venosa profonda (specifica età)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Aborti spontanei			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Embolia polmonare			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Altra patologia TE			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Trombofilia nota (specifica difetto)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
ANAMNESI PERSONALE - FATTORI DI RISCHIO per CVT									
Trombofilia nota (specifica difetto)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Disidratazione			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Otomastoidite, Meningite (specifica)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Sepsi			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Altre infezioni nei 15-20 gg pre-CVT			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Sdr nefrosica			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
chirurgia pre-CVT			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
CVC			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Disordini ematologici (Trait talassemico, anemia ferropriva)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Precedenti episodi TE (quali e quando)			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Farmaci protrombotici			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Altro			SI'	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>			
Perinatalità									
F di R PROTROMBOTICI IN ATTO AL MOMENTO DEL PRELIEVO (infezioni in atto o recenti, allettamento, chirurgia recente, fumo, IPT, obesità, dislipidemie, cvc...)									
TERAPIA IN CORSO NELL'ULTIMA SETTIMANA (segnalare in particolare ormoni, steroidi, antiaggreganti e anticoagulanti)									
Altre patologie da segnalare									
VISITA:									

APPENDICE 2

STUDIO DELLA COAGULAZIONE in CVT - scheda genitore				
NOME		COGNOME		N° PZ
D.N.		MASCHIO <input type="checkbox"/>	FEMMINA <input type="checkbox"/>	
GRUPPO SANGUIGNO:		TELEFONO:		
INDIRIZZO				
PADRE / MADRE DI				
DATA E ORA PRELIEVO:			SEDE:	
N° PROVETTE:				
ANAMNESI FAMILIARE (presenza o meno delle patologie di seguito elencate in parenti di 1° grado)				
Infarto miocardico (specifica età)	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Ictus cerebrale (specifica età)	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Trombosi venosa profonda (specifica età)	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Aborti spontanei	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Embolia polmonare	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Altra patologia TE	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Trombofilia nota (specifica difetto)	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
FATTORI DI RISCHIO per TROMBOSI (IN ATTO AL MOMENTO DEL PRELIEVO)				
Trombofilia nota (specifica difetto)	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Infezioni in atto	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Interventi chirurgici recenti	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Allettamento	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Fumo	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
IPT	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Obesità	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Dislipidemie	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Trait talassemico	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Altro	SI' <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
Precedenti episodi TE (quali e quando): IMA, ictus, TVP, aborti spontanei, embolia polmonare, altra patologia TE ...				
Terapia in atto (segnalare in particolare ormoni, steroidi, antiaggreganti e anticoagulanti)				
Altre patologie da segnalare				

APPENDICE 3. Elaborazione statistica dei valori di TG (ETP e PICCO) mediante test di Wilcoxon.

CASI vs CONTROLLI PEDIATRICI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=CASO	14	347.75	(287.64 , 461.38)	44.04	0.17
2=CONTROLLO	14	326.81	(297.15 , 353.39)	18.15	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=CASO	14	138.65	(117.19 , 164.46)	12.36	0.84
2=CONTROLLO	14	137.03	(114.81 , 164.47)	13.06	

CASI TSV PEDIATRICA vs CASI TSV NEONATALE

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
B = bambino	10	346.45	(287.64 , 461.38)	51.81	0.54
N = neonato	4	351.01	(331.17 , 371.38)	18.27	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
B = bambino	10	137.47	(117.18 , 164.46)	14.18	0.45
N = neonato	4	141.62	(132.22 , 148.15)	6.84	

CASI CON OUTCOME FAVOREVOLE vs CASI CON OUTCOME SFAVOREVOLE

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=favorevole	10	361.56	(313.01 , 461.38)	42.68	0.08
2=sfavorevole	4	313.23	(287.64 , 340.92)	26.73	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=favorevole	10	140.30	(117.19 , 164.46)	13.46	0.45
2=sfavorevole	4	134.54	(127.01 , 148.15)	9.33	

CASI PORTATORI DI DIFETTO TROMBOFILICO vs CASI NON PORTATORI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
0= NO	10	336.84	(287.64 , 371.38)	25.95	0.31
1= SI	4	375.03	(283.20 , 461.38)	70.68	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
0= NO	10	134.62	(117.19 , 148.15)	8.64	0.13
1= SI	4	148.74	(130.79 , 164.46)	13.91	

CASI AFFETTI DA OTOMASTOIDITE vs CASI NON AFFETTI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
0= NO	8	332.29	(287.64 , 371.38)	30.38	0.29
1= SI	6	368.37	(313.01 , 461.38)	53.47	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
0= NO	8	136.15	(117.19 , 148.159)	11.122	0.57
1= SI	6	141.99	(123.90 , 164.46)	14.164	

GENITORI DEI CASI vs CONTROLLI ADULTI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=GENITORI CASI	26	408.43	(321.87 , 513.85)	52.60	0.67
2=CONTROLLI ADULTI	32	413.69	(295.52 , 529.21)	53.89	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1=GENITORI CASI	26	153.60	(127.76 , 184.74)	17.17	0.009
2=CONTROLLI ADULTI	32	140.36	(116.18 , 173.32)	14.99	

GENITORI CASI PORTATORI DI TROMBOFILIA (tromb) vs GENITORI CASI NON AFFETTI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
-----	---	-------	-----------	----------	---------

0= genitori di casi tromb NO	18	406.81	(321.87 , 513.85)	54.07	0.68
1= genitori di casi tromb SI	8	412.08	(330.08 , 487.91)	52.54	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
0= genitori di casi tromb NO	18	152.71	(127.76 , 184.74)	17.03	0.72
1= genitori di casi tromb SI	8	155.62	(127.96 , 183.44)	18.50	

GENITORI DEI CASI PORTATORI DI TROMBOFILIA (tromb) vs
CONTROLLI ADULTI

ETP	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1= genitori di casi tromb SI	8	412.08	(330.08 , 487.91)	52.54	1
2= controlli adulti	32	413.69	(295.52 , 529.21)	53.89	

PICCO	n	media	Min / Max	dev.std.	p-value
1= genitori di casi tromb SI	8	155.62	(127.96 , 183.44)	18.50	0.05
2= controlli adulti	32	140.36	(116.18 , 173.32)	14.99	

APPENDICE 4

Tab. A Caratteristiche cliniche dei pazienti con esordio di TSV in età non-neonatale

PZ e SESSO	ANNO DIAGN	ETA' ESORDIO	FATTORI di RISCHIO	TROMBOFILIA	FAMIL per TE	SINTOMI e SEGNI	DIAGNOSI	SEDE TSV	INFARTO (SEDE)	TERAPIA AT	TERAPIA DI SUPPORTO	OUTCOME 1 (DURATA)	OUTCOME 2 (DURATA)
1F	2009	7AA 9MM	sdr nefrosica, terapia steroidea	NO	NO	cefalea	angio-RM	T+S+GI bil, SSS	NO	LMWH 75-105 U/kg x 2	steroidi, diuretici (furosemide, idroclorotiazide)	m (11 GG)	NEG (21 GG)
2M	2009	8AA 9MM	sdr nefrosica, terapia steroidea	↑ FVIII, IX, XI.	NO	papilledema,cefalea e rigor, bradicardia, sopore, vomito, paralisi VI NC	angio-RM (sospetto alla TC)	T bil, SSS, R	NO	LMWH 70 U/kg x 2 (3MM); 85 U/kg x 1 (3MM)	steroidi, acetazolamide, correzioni elettrolitiche	m (14 GG)	NEG (3 MM)
3M	2008	3AA 8MM	otomastoidite dx	PT G20210A E	Nonno mat: TVP (44AA). Madre: aborto spontaneo (PTG20210A E).	papilledema, paralisi VI NC, cefalea, vomito, bradicardia. Febbre.	angio-RM (sospetto alla TC)	T+S+GI dx, T sx, SSS	NO	LMWH 75-92 U/KG X 2 (3MM)	antibiotici, acetazolamide, osmotici, furosemide, MAST	m (20 GG)	NEG (15 MM)
4M	2008	6MM	CVC, sepsi, disidratazione, IRC	NO	NO	papilledema, coma, vomito, ipertono agli arti	angio-RM (sospetto alla TC)	T+S+GI sx, T dx, SSS	SI (lesioni cerebellari bilaterali; lesioni corticali e sottocorticali O-T bilat,piccola lesione F)	UFH 15U/kg/h (7G), poi LMWH 100U/kg x 2 (1M), poi 120U/kgx1 (1M);	antibiotici	M, C, S (16 GG)	dec (1 M)

PZ e SESSO	ANNO DIAGN	ETA' ESORDIO	FATTORI di RISCHIO	TROMBOFILIA	FAMIL per TE	SINTOMI e SEGNI	DIAGNOSI	SEDE TSV	INFARTO (SEDE)	TERAPIA AT	TERAPIA DI SUPPORTO	OUTCOME 1 (DURATA)	OUTCOME 2 (DURATA)
5M	2008	14AA 8MM	intervento NCH per neoplasia cerebrale, CVC	FV Leiden E, ↑ FVIII,IX,XI;	madre: aborto spontaneo (FV Leiden E)	papilledema, coma, bradicardia, alterazioni del respiro nel post-operatorio. Febbre	angio-RM	T bil, SSS, TE, CI, R, SSI	NO	(profilassi per CT: LMWH 60U/kg x 2, 1M dopo TSV x 6MM)	ventilazione meccanica, osmotici e steroidea	M, L (2 MM)	M, L (7 MM)
6F	2007	11 AA 2MM	intervento NCH per neoplasia in sclerosi tuberosa	NN	NO	coma	angio-RM	SSI, R	SI (lesioni parenchimali multiple NB, sost bianca e tronco)	UFH 18-28 U/kg/h (7GG)	antibiotici, osmotici	DEC (dopo 6 GG)	DEC (dopo 6 GG)
7M	2007	3AA 6MM	otomastoidite dx	NO	NO	papilledema, vomito, cefalea. Febbre	TC e angio-RM	S+T dx	NO	LMWH 60-80 U/kg x 2 (6 MM)	antibiotici, acetazolamide, MAST	NEG (16 GG)	NEG (20 MM)
8M	2007	3AA 5MM	otomastoidite bilaterale, meningite	↑ FXI e FVIII	nonno: AIS + TVP (60AA). Padre (↓ PT e PTT, ↑ fatt XI). Madre (↑ fatt IX, XI, APCR)	paralisi III NC sx, sopore. Febbre	angio-RM	T+S+GISx	NO	UFH 20 U7kg/h (7GG). LMWH 50 U/kg x 2 (7 MM)	antibiotici, MAST bil	m (1 M)	c (18 MM)
9M	2007	13 AA	intervento NCH per malfunzionamento DVP	NO	NO	papilledema, deficit visus	angio-RM	T bil	NO	LMWH 50 u/kg x 2 (1,5 MM)	antiepilettici, steroidi	m, c (12 GG)	m, S, c (21 MM)

PZ e SESSO	ANNO DIAGN	ETA' ESORDIO	FATTORI di RISCHIO	TROMBOFILIA	FAMIL per TE	SINTOMI e SEGNI	DIAGNOSI	SEDE TSV	INFARTO (SEDE)	TERAPIA AT	TERAPIA DI SUPPORTO	OUTCOME 1 (DURATA)	OUTCOME 2 (DURATA)
10M	2006	10 AA 8MM	otomastoidite bilaterale, meningite, terapia steroidea (per otite)	NN	NO	cefalea, vomito, sopore, irritabilità, convulsioni. Febbre	angio-RM (sospetto alla TC)	SSS, TE, R	NO	NO	antibiotici, acetazolamide, steroidi, antiepilettici	NEG (8 GG)	NEG (8 GG)
11M	2004	2 AA	gastroenterite, disidratazione	NO	madre: aborto spontaneo	papilledema, vomito, sopore, irritabilità	angio-RM	T+S+GI sx, SSS	SI (lesione P alta post dx)	LMWH 50-100 UI/kg x 2 (3MM)	acetazolamide, mannitolo	NEG (1 M)	NEG (63 MM)
12M	2004	5 AA 5 MM	otomastoidite sx	NO	Padre (↑ fatt VII, IX, XI, APCR)	papilledema, paralisi VI NC, rigor	angio-RM	T+S dx, T+S+GI sx	NO	LMWH 60-100 UI/kg X 2 (5MM)	acetazolamide, furosemide, shunt spino-peritoneale	m (20 GG)	m (63 MM)
13M	2004	3AA 11 MM	otomastoidite sx	NO	NO	papilledema, paralisi VI NC sx	angio-RM (sospetto alla TC)	T+S+GI sx, T dx	NO	LMWH 50-100 UI/kg x2 (6MM)	acetazolamide, antibiotici	m (14 GG)	NEG (63 MM)
14M	2003	3AA 9MM	TVP progressa	DEFICIT AT, DEFICIT PS, LAC +	NN	stato di male epilettico	angio-RM (sospetto alla TC)	T+S bil, SSS, CI, VG	SI (infarto T-P-O dx)	LMWH 85 UI/kg x 2 (dal 4° al 7°GG)	antiepilettici, osmotici	DEC (dopo 6 GG)	DEC (dopo 6 GG)
15F	2001	5 AA 6 MM	otomastoidite bilaterale	NO	Nonno mat: IMA (55 aa). Madre aborto spontaneo (↑ fatt VII, IX, XI, APCR)	papilledema, vomito, sopore, cefalea, paralisi VI NC	angio-RM	T+S+GI dx, T+S sx	NO	LMWH 100 U/kg x2 (8GG). Poi ASA 3 mg/kg/die (1AA)	acetazolamide, osmotici, steroidi, antibiotici, MAST	m (1 M)	NEG (92 MM)
16M	2000	6AA 2MM	sdr nefrosica, trait talassemico	NO	NO	papilledema, paralisi VI in NC, cefalea, vomito	angio-RM	T dx, SSS	NO	ASA 3 mg/kg/die (1 AA)	acetazolamide, steroidi	m (1 M)	NEG (108 MM)

Tab. B Caratteristiche cliniche dei pazienti con esordio di TSV in età neonatale

PZ e SESSO	ANNO DIAGN	ETA' ESORDIO	FATTORI di RISCHIO	TROMBOFILIA	FAMIL per TE	SINTOMI e SEGNI	DIAGNOSI	SEDE TSV	INFARTO (SEDE)	TERAPIA AT	TERAPIA DI SUPPORTO	OUTCOME 1 (DURATA)	OUTCOME 2 (DURATA)
<u>17M</u>	2008	1 G	sofferenza fetale, prematurità	NO	madre (↑ FIX)	convulsioni, distress respiratorio	angio-RM	T bil, SSS	NO	UFH 10-20 U/kg/h	antibiotici, antiepilettici	E (5 GG)	E, C (7 MM)
<u>18M</u>	2006	36° SG (fetale)	sofferenza fetale, prematurità	NO	madre (PTG20210A E)	papilledema, convulsioni	angio-RM	T bil, SSS	SI (T-P-O bilaterale)	NO	antiepilettica, acetazolamide	M, C, e (16 GG)	M, C, e (31 MM)
<u>19M</u>	2004	1G	compressione meccanica sui seni da ematoma subdurale in paziente con emofiliaA grave	NO	NO	emoragia intracranica, convulsioni, macrocrania	angio-RM	T+S+GI sx, SSS, R	SI (P-O bilaterale)	NO	antiepilettica, acetazolamide, fattore VIII e VII attivato	c, l, s (14 GG)	c, l, s (53 MM)
<u>20F</u>	2004	1G	sdr ipossico-ischemica, cardiopatia con scompenso cardiaco, sepsi	NO	NN	convulsioni, distress respiratorio	angio-RM (sospetto alla TC)	S bil, TE	NO	NO	antibiotici, antiepilettica, ossigenoterapia, furosemide	dec (dopo 9 GG)	dec (dopo 9 GG)
<u>21M</u>	2004	1G	NO	NO	NO	convulsioni	angio-RM	T+S+GI sx	NO	LMWH 100 UI/kg x 2 (3MM)	antiepilettica, acetazolamide	m,e (1 M)	C, L, COMP (58 MM)

PZ e SESSO	ANNO DIAGN	ETA' ESORDIO	FATTORI di RISCHIO	TROMBOFILIA	FAMIL per TE	SINTOMI e SEGNI	DIAGNOSI	SEDE TSV	INFARTO (SEDE)	TERAPIA AT	TERAPIA DI SUPPORTO	OUTCOME 1 (DURATA)	OUTCOME 2 (DURATA)
<u>22M</u>	2004	1G	distocia (ventosa)	NO	NO	convulsioni, distress respiratorio	angio-RM (sospetto alla TC)	T+S+GI dx, SSS	SI (F-P-O dx)	UFH 25 U/kg/h (2GG). LMWH 100 U/kg x 2 (3MM)	antiepilettica, antibiotici, acetazolamide	m, e (1 M)	c, e (62 MM)
<u>23M</u>	2004	6 GG	cardiopatía cong in bambino plurimalformato, distress respiratorio	FV Leiden	NN	iporeattività, distress respiratorio	angio-RM (sospetto alla TC)	T dx	NO	NO	antiepilettica	M,C,E (17 GG)	dec (17 GG)

Legenda tabelle A e B: PZ = paziente; DIAGN = diagnosi; FAMIL = familiarità; TE = tromboembolismo/ patologia tromboembolica; TERAPIA AT = terapia antitrombotica; TSV = trombosi dei seni venosi; OUTCOME 1 = outcome a breve termine; OUTCOME 2 = outcome a lungo termine; F = sesso femminile; M = sesso maschile; A = anno; AA = anni; M = mese; MM = mesi; G = giorno; GG = giorni; dx = lato destro; sx = lato sinistro; bil = bilaterale; NC = nervo cranico; NN = non determinato;

nelle colonne fattori di rischio, trombofilia, e familiarità: CVC = catetere venoso centrale; IRC = insufficienza renale cronica; NCH = neurochirurgia; DVP = derivazione ventricolo-peritoneale; TVP = trombosi venosa profonda; IMA = infarto miocardio acuto; AIS = ictus ischemico arterioso; F = fattore; PT G2010A E = mutazione protrombinica G2010A eterozigote; AT = antitrombina; PS = proteina S; LAC⁺ = positività agli anticorpi lupus anti-coagulant; APCR = resistenza alla proteina C attivata; PT = tempo di protrombina; PTT = tempo di tromboplastina parziale attivata;

nella colonna sede TSV: T = seno trasverso; S = seno sigmoideo; GI = vena giugulare interna; R = seno retto; SSS = seno saggittale superiore; TE = torcolare di Erofilo; SSI = seno saggittale inferiore; VG = vena di Galeno; CI = vene cerebrali interne;

nella colonna sede infarto: O = occipitale; T = temporale; F = frontale; P = parietale; NB = nuclei della base;

nella colonna terapia: UFH = eparina standard (o unfractionated heparin); LMWH = eparina a basso peso molecolare (o low molecular-weight heparin); CT = chemioterapia; ASA = acido acetilsalicilico; MAST = mastoidectomia;

nella colonna outcome 1 e 2: NEG = assenza di esiti; m = deficit motorio lieve; M = deficit motorio grave; s = deficit sensitivo lieve; S = deficit sensitivo grave; c = alterazione cognitiva lieve; C = alterazione cognitiva grave; COMP = alterazione comportamentale grave; l = disturbi del linguaggio lievi; L = disturbi del linguaggio gravi; e = epilessia farmacologicamente controllata; E = epilessia non controllata farmacologicamente; dec = decesso non TSV-correlato; DEC = decesso TSV-correlato.

BIBLIOGRAFIA

1. Andresen MS, Abildgaard U, Liestol S, et al: The ability of three global plasma assays to recognize thrombophilia. *Thrombosis research* 2004; 113: 411-417.
2. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L: Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
3. Baglin T: The measurement and application of thrombin generation. *British J Haematol* 2005; 130: 653-661.
4. Barnes C, de Veber G: Prothrombotic abnormalities in childhood ischemic stroke. *Thrombosis Research* 2006; 118: 67-74.
5. Barron TF, Gusnard DA et al: Cerebral sinus venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 112-6.
6. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M et al: Prothrombotic disorders in children

with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999; 56: 967-71.

7. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M et al: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003; 73: 81-6.

8. Butenas S, van't Veer C, Mann KG: "Normal" thrombin generation. *Blood* 1999; 94: 2169-2178.

9. Carpenter J, Tsuchida T: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007; 7: 139-146.

10. Carreras LO, Forastiero RR: Pathogenic role of antiprotein-phospholipid antibodies. *Haemostasis* 1996; 26: 340-357.

11. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP: Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol* 2000; 16: 574-80.

12. Castoldi E, Simioni P, Tormene D, et al: Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of hyperprothrombinemia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 971-979.

13. Celi A, Merrill-Skoloff G, Gross P, et al: Thrombus formation: direct real-time observation and digital analysis of thrombus assembly in a living mouse by confocal and widefield intravital microscopy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 60-68.

14. Chan AKC, de Veber G: Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Seminars in Pediatric Neurology* 2000; 4: 301-308.

15. Chantarangkul V, Clerici M, Bressi C, Giesen PL, Tripodi A: Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica* 2003; 88: 547-554.

16. Ciccone A, Canhao P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. (*Cochrane Review*): Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.

17. Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, et al: Evaluation of thrombin generation capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2005; 93: 475-480.
18. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leona G: Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095-1108.
19. De Veber G, Monagle et al: Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-43.
20. De Veber G, Mac Gregor D, Curtis R, Mayank S: Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-324.
21. De Veber G, Andrew M, Adams C, et al; and the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423.
22. De Veber G: Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of

current approaches. *Semin Thromb Haemost* 2003; 29: 567-573.

23. De Veber G: In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol* 2005; 4: 432-436.

24. Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF et al.: EFNS guidelines on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 553-559.

25. Fitzgerald KC, Karima C, Williams LS, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405-409.

26. Fullerton H, Lynch JK, De Veber G: The call for multicenter studies of pediatric stroke. *Stroke* 2006; 37: 330-331.

27. Golomb M, Fullerton H, Nowak-Gottl U, de Veber G; and the International Pediatric Stroke Study Group: Male predominance in childhood ischemic stroke. Findings from the International Pediatric Stroke Study. *Stroke* 2009; 40: 52-57.

28. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, de Vries L, deVeber G : Diagnosis of perinatal stroke I : definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1556-1567.

29. Haidl H, Cimenti C, Leschnik B, Zach D, Muntean W: Age- dependency of thrombin generation measured by means of calibrated automated thrombography (CAT). *Thromb Haemost* 2006; 95: 772-775.

30. Heller C, Heinecke A et al; Childhood Stroke Group: Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-1367.

31. Hemker H, Giesen P, Al Dieri R, et al: Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathoph Haemost Thromb* 2003; 33: 4-15.

32. Hemker HC, Al Dieri R, Béguin S: Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 170-175.

33. Hemker HC, Al Dieri R, De Smedt E, Béguin S: Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost* 2006; 96:

34. Ignjatovic V, Greenway A, Summerhayes R, Monagle P: Thrombin generation: the functional role of alpha-2-macroglobulin and influence of developmental haemostasis. *British J Haematol* 2007; 138:366-368.

35. Johnson M, Parkerson N, Ward S, de Alacon PA: Pediatric sinovenous thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 312-315.

36. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A: Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 92: 713-718.

37. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T et al: Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicenter cohort study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 595-603.

38. Kimchi TJ, Lee SK, Agid R et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17: 239-244.

39. Kirton A, deVeber G: Therapeutic approaches and Advances in Pediatric Stroke. *NeuroRx* 2006, 2:133-142.
40. Lane DA, Philippou H, Huntington JA: Directing thrombin. *Blood* 2005; 106: 2605-2612.
41. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM: Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests: a presumptive test of hemophilia and a single one-stage anti-hemophilic factor assay procedure. *J Lab Clin Med* 1953; 41: 7637-7647.
42. Luddington R, Baglin T: Clinical measurement of thrombin generation by calibrated automated thrombography requires contact factor inhibition. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1954-1959.
43. MacFarlane RG: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 2000; 202: 498-499.
44. [Mallick AA](#), [Sharples PM](#), [Calvert SE](#) et al.: Cerebral venous sinus thrombosis: a case series including thrombolysis. *Arch Dis Child* 2009;

45. Mann KG, Brummel K and Butenas S: What is all that thrombin for? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1504-1514.

46. Meder JF, Chiras J, Roland J, et al.: Venous territories of the brain. *J Neuroradiol* 1994 ; 21: 118-33.

47. Moharir M, Shroff M, MacGregor D, et al: Clinical and radiographic features of thrombosis propagation in neonatal and childhood cerebral sinovenous thrombosis. *Am Neurol* 2006; 60: S141.

48. Monagle P, Chalmers E, Chan A, De Veber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD: Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 887-968.

49. Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR: Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging.

Pediatr Neurol 2008; 39: 155-161.

50. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG: Long term prognosis in cerebral venous thrombosis: follow-up of 77 patients. Stroke 1996; 27: 243-246.

51. Ramenghi L, Govaert P, Fumagalli M, Bassi L, Mosca F: Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2009; doi:10.1016/j.siny.2009.07.010 (epub).

52. Regnault V, Hemker HC, Wahl D, Lecompte T: Phenotyping the haemostatic system by thrombography-potential for the estimation of thrombotic risk. Thrombosis research 2004; 114: 539-545.

53. Reuner KH, Jenetzky E, Aleu A, et al: Factor XII C46T gene polymorphism and the risk of cerebral venous thrombosis. Neurology 2008; 70: 129-132.

54. 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: 2644-2691.

55. Schobess R, During C, Bidlingmaier C, et al: Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006; 91: 1701-1704.

56. Sèbire G, Tabarki B, Saunders E, et al: Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-489.

57. Sofronas M, Ichord RN, Fullerton HJ, Lynch JK, Massicotte MP, William AR, De Veber G: Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: what is known and what is need? *Pediatr Neurol* 2006; 34: 439-445.

58. Stiefel D, Eich G, Sacher P: Posttraumatic dural sinus thrombosis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10 :41-44.

59. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, et al: Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 544-547.

60. Teksam M, Moharir M, de Veber G, Shroff M: Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1961-1965.

61. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P: Thrombosis and Thrombophilia in children: a systematic review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006; 32: 724-728.

62. Tripodi A, Martinelli I, Chantarangkul V, et al: The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Research* 2007; 121: 353-359.

63. Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V et al.: Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1256-1259.

64. Vieira JP, Luis C, Monteiro JP et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children : Clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *Eur J Paediatr Neur* 2009; doi :10.1016/j.ejpn.2008.12.004 (epub).

65. Wasay M, Alper I Dai, Ansari M, et al: Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol* 2008; 23: 26-31.

66. Wu YW, Miller SP, Chin K, et al.: Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002; 59: 438-440.

67. Zanon E, Gentilomo C, Laverda A, et al.: Cerebral sinus venous thrombosis with parenchymal infarcts in a newborn with severe haemophilia A and subdural haematomas. *Haemophilia* 2008; 14: 1117-1121.

68. Kenet, G., et al.: Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*, 2010. **121**(16): p. 1838-47

69. Castoldi, E., et al., Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. *Haematologica*, 2010. **95**(9): p. 1563-71

70. Castoldi, E., et al., Hereditary and acquired protein S deficiencies are associated with low TFPI levels in plasma. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(2): p. 294-300.

71. Maurissen, L.F., et al., Thrombin generation-based assays to measure the activity of the TFPI-protein S pathway in plasma from normal and protein S-deficient individuals. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(4): p. 750-8.

72. Segers, O., et al., Thrombin generation as an intermediate phenotype for venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 2010. **103**(1): p. 114-22.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare alla professoressa Anna Maria Laverda e al professor Paolo Simioni che dalla fine del mio corso di laurea mi hanno coinvolto nello studio delle patologie tromboemboliche dell'età pediatrica e mi hanno guidato fino a qui. Intorno a questa materia splendida che spazia in tutti gli ambiti della pediatria, sono nate numerose collaborazioni che sempre di più mi stanno arricchendo dal punto di vista professionale e umano. A loro va il mio ringraziamento anche per aver condiviso l'esperienza, la competenza e le grandi doti umane che li distinguono; esse sono tra i più bei regali ricevuti in questi anni, nonché il filtro attraverso cui interpreto le sfide e il modello con cui cerco di confrontarmi.

Un sincero ringraziamento alle dottoresse Eleonora Lorenzon, Elena Cavaliere e Roberta Pozzato che mi hanno molto aiutato nella realizzazione del Registro italiano delle Trombosi Infantili e nella stesura di questo lavoro.

Grazie ad Elisabetta Castoldi per la preziosa collaborazione e gli autorevoli insegnamenti sulla valutazione della trombo generazione; a Sabrina Gavasso e a Luciano Picello per il loro aiuto e il continuo sostegno.

Grazie a Genny Franceschetto e a Debora Slanzi per la disponibilità con la quale mi hanno aiutato nel lavoro di elaborazione statistica dei dati raccolti.

Infine, grazie alla mia famiglia, Matteo e Lucia, che sono la fonte a cui attingo la

motivazione e la passione per ogni cosa che faccio.

1. Journeycake, J.M. and M.J. Manco-Johnson, *Thrombosis during infancy and childhood: what we know and what we do not know*. Hematol Oncol Clin North Am, 2004. **18**(6): p. 1315-38, viii-ix.
2. Kerr, L.M., et al., *Ischemic stroke in the young: evaluation and age comparison of patients six months to thirty-nine years*. J Child Neurol, 1993. **8**(3): p. 266-70.
3. Sebire, G., et al., *Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood*. Curr Opin Pediatr, 2004. **16**(6): p. 617-22.
4. Steinlin, M., et al., *The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors*. Neuropediatrics, 2005. **36**(2): p. 90-7.
5. Giroud, M., et al., *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**(11): p. 1343-8.
6. Mackay, M.T., et al., *Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study*. Ann Neurol, 2011. **69**(1): p. 130-40.
7. Lippi, G., et al., *Inherited and acquired risk factors for arterial ischemic stroke in childhood*. J Thromb Thrombolysis, 2009. **27**(2): p. 239-48.
8. Golomb, M.R., et al., *Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 52-7.
9. Bonduel, M., et al., *Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry*. Acta Haematol, 2006. **115**(3-4): p. 180-5.
10. Fullerton, H.J., S.C. Johnston, and W.S. Smith, *Arterial dissection and stroke in children*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1155-60.
11. Fullerton, H.J., et al., *Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities*. Neurology, 2003. **61**(2): p. 189-94.
12. Lanthier, S., et al., *Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome*. Neurology, 2000. **54**(2): p. 371-8.
13. deVeber, G., et al., *Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism*. Arch Neurol, 1998. **55**(12): p. 1539-43.
14. Amlie-Lefond, C., et al., *Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study*. Circulation, 2009. **119**(10): p. 1417-23.
15. Ganesan, V., et al., *Investigation of risk factors in children with arterial*

- ischemic stroke*. *Ann Neurol*, 2003. **53**(2): p. 167-73.
16. Strater, R., et al., *Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study*. *Lancet*, 2002. **360**(9345): p. 1540-5.
 17. Kirkham, F., et al., *Arterial ischaemic stroke in children. Review of the literature and strategies for future stroke studies*. *Thromb Haemost*, 2004. **92**(4): p. 697-706.
 18. Kirkham, F.J. and A.M. Hogan, *Risk factors for arterial ischemic stroke in childhood*. *CNS Spectr*, 2004. **9**(6): p. 451-64.
 19. Kirkham, F.J., et al., *Risk factors for arterial ischemic stroke in children*. *J Child Neurol*, 2000. **15**(5): p. 299-307.
 20. Fox, C.K. and H.J. Fullerton, *Recent advances in childhood arterial ischemic stroke*. *Curr Atheroscler Rep*, 2010. **12**(4): p. 217-24.
 21. Askalan, R., et al., *Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation*. *Stroke*, 2001. **32**(6): p. 1257-62.
 22. Sebire, G., L. Meyer, and S. Chabrier, *Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study*. *Ann Neurol*, 1999. **45**(5): p. 679-80.
 23. Miravet, E., et al., *Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection*. *Dev Med Child Neurol*, 2007. **49**(6): p. 417-22.
 24. Jones, B.P., et al., *Imaging in childhood arterial ischaemic stroke*. *Neuroradiology*, 2010. **52**(6): p. 577-89.
 25. Burke, G.M., et al., *Moyamoya disease: a summary*. *Neurosurg Focus*, 2009. **26**(4): p. E11.
 26. Kenet, G., et al., *Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Circulation*, 2010. **121**(16): p. 1838-47.
 27. Nowak-Gottl, U., 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**(11): p. 3678-82.
 28. Strater, R., et al., *Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey*. *Eur J Pediatr*, 1999. **158 Suppl 3**: p. S122-5.
 29. Haywood, S., et al., *Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review*. *Arch Dis Child*, 2005. **90**(4): p. 402-5.
 30. Delsing, B.J., C.E. Catsman-Berrevoets, and I.M. Appel, *Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke*. *Pediatr Neurol*, 2001. **24**(4): p. 283-9.
 31. Abend, N.S., et al., *Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood*. *J Pediatr*, 2011. **159**(3): p. 479-83.

32. Christerson, S. and B. Stromberg, *Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome*. Acta Paediatr, 2010. **99**(11): p. 1641-9.
33. Rafay, M.F., et al., *Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 58-64.
34. Shellhaas, R.A., et al., *Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 704-9.
35. Roach, E.S., 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**(9): p. 2644-91.
36. Lynch, J.K., et al., *Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. 116-23.
37. Braun, K.P., et al., *Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children*. Stroke, 2007. **38**(2): p. 298-302.
38. Husson, B., et al., *Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1280-5.
39. Kirkham, F.J., *Stroke in childhood*. Arch Dis Child, 1999. **81**(1): p. 85-9.
40. Bernard, T.J., M.J. Manco-Johnson, and N.A. Goldenberg, *The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke*. Thromb Res, 2011. **127**(1): p. 6-12.
41. Monagle, P., et al., *Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 887S-968S.
42. Bernard, T.J., et al., *Treatment of childhood arterial ischemic stroke*. Ann Neurol, 2008. **63**(6): p. 679-96.
43. Amlie-Lefond, C., et al., *Thrombolysis in acute childhood stroke: design and challenges of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial*. Neuroepidemiology, 2009. **32**(4): p. 279-86.
44. Amlie-Lefond, C., et al., *Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study*. Lancet Neurol, 2009. **8**(6): p. 530-6.
45. Amlie-Lefond, C. and H.J. Fullerton, *Thrombolytics for hyperacute stroke in children*. Pediatr Hematol Oncol, 2009. **26**(3): p. 103-7.
46. Goldenberg, N.A., et al., *Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study*. Lancet Neurol, 2009. **8**(12): p. 1120-7.
47. Ganesan, V., et al., *Outcome after ischaemic stroke in childhood*. Dev Med Child Neurol, 2000. **42**(7): p. 455-61.
48. De Schryver, E.L., et al., *Prognosis of ischemic stroke in childhood: a*

- long-term follow-up study*. Dev Med Child Neurol, 2000. **42**(5): p. 313-8.
49. deVeber, G.A., et al., *Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis*. J Child Neurol, 2000. **15**(5): p. 316-24.
 50. Brankovic-Sreckovic, V., et al., *The recurrence risk of ischemic stroke in childhood*. Med Princ Pract, 2004. **13**(3): p. 153-8.
 51. Ganesan, V., et al., *Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke*. Circulation, 2006. **114**(20): p. 2170-7.
 52. Raju, T.N., et al., *Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 609-16.
 53. Lynch, J.K., *Epidemiology and classification of perinatal stroke*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(5): p. 245-9.
 54. Bade, S.A., et al., *Microsurgical hepatic artery reconstruction in paediatric liver transplantation*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(94-95): p. 1414-6.
 55. Laugesaar, R., et al., *Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2234-40.
 56. Lynch, J.K., et al., *Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation*. J Child Neurol, 2001. **16**(10): p. 735-44.
 57. Lynch, J.K. and K.B. Nelson, *Epidemiology of perinatal stroke*. Curr Opin Pediatr, 2001. **13**(6): p. 499-505.
 58. Golomb, M.R., et al., *Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys*. J Child Neurol, 2004. **19**(7): p. 493-7.
 59. Kirton, A., et al., *Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes*. Ann Neurol, 2008. **63**(4): p. 436-43.
 60. Govaert, P., et al., *Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration*. Acta Paediatr, 2009. **98**(10): p. 1556-67.
 61. Govaert, P., et al., *Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes*. Acta Paediatr, 2009. **98**(11): p. 1720-6.
 62. Chalmers, E.A., *Perinatal stroke--risk factors and management*. Br J Haematol, 2005. **130**(3): p. 333-43.
 63. Nelson, K.B. and J.K. Lynch, *Stroke in newborn infants*. Lancet Neurol, 2004. **3**(3): p. 150-8.
 64. Kirton, A. and G. deVeber, *Advances in perinatal ischemic stroke*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(3): p. 205-14.
 65. Lee, J., et al., *Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study*. Ann Neurol, 2005. **58**(2): p. 303-8.
 66. Kosch, A., et al., *Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study*.

- Thromb Res, 2000. **99**(6): p. 531-7.
67. Kirton, A. and G. deVeber, *Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke*. Clin Perinatol, 2006. **33**(2): p. 367-86.
 68. Estan, J. and P. Hope, *Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. **76**(2): p. F88-93.
 69. Golomb, M.R., et al., *Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes*. Ann Neurol, 2001. **50**(2): p. 163-8.
 70. Cowan, F., et al., *Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(3): p. F252-6.
 71. Lequin, M.H., et al., *Magnetic resonance imaging in neonatal stroke*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(5): p. 299-310.
 72. Husson, B., et al., *Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. 912-8.
 73. Sreenan, C., R. Bhargava, and C.M. Robertson, *Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome*. J Pediatr, 2000. **137**(3): p. 351-5.
 74. Boardman, J.P., et al., *Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke*. Pediatrics, 2005. **115**(2): p. 321-6.
 75. Mercuri, E., et al., *Neonatal cerebral infarction and neuromotor outcome at school age*. Pediatrics, 2004. **113**(1 Pt 1): p. 95-100.
 76. Mercuri, E., et al., *Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study*. Pediatrics, 1999. **103**(1): p. 39-46.
 77. Kurnik, K., et al., *Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2887-92.
 78. Golomb, M.R., *Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(5): p. 318-22.
 79. Vieira, J.P., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis*. Eur J Paediatr Neurol, 2010. **14**(1): p. 80-5.
 80. Heller, C., et al., *Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin*. Circulation, 2003. **108**(11): p. 1362-7.
 81. Barnes, C., et al., *Cerebral sinus venous thrombosis in children*. J Paediatr Child Health, 2004. **40**(1-2): p. 53-5.
 82. deVeber, G., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in children*. N Engl J Med, 2001. **345**(6): p. 417-23.
 83. Grunt, S., et al., *Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(12): p. 1145-50.

84. Sebire, G., et al., *Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 477-89.
85. Kenet, G., et al., *Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study*. Thromb Haemost, 2004. **92**(4): p. 713-8.
86. Gout, A., et al., *Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood*. J Child Neurol, 2005. **20**(12): p. 1003-8.
87. Belman, A.L., et al., *Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis*. Stroke, 1990. **21**(3): p. 488-93.
88. Maguire, J.L., G. deVeber, and P.C. Parkin, *Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children*. Pediatrics, 2007. **120**(5): p. 1053-7.
89. Carvalho, K.S., et al., *Cerebral venous thrombosis in children*. J Child Neurol, 2001. **16**(8): p. 574-80.
90. van den Bergh, W.M., I. van der Schaaf, and J. van Gijn, *The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis*. Neurology, 2005. **65**(2): p. 192-6.
91. Dlamini, N., L. Billingham, and F.J. Kirkham, *Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children*. Neurosurg Clin N Am, 2010. **21**(3): p. 511-27.
92. Carpenter, J. and T. Tsuchida, *Cerebral sinovenous thrombosis in children*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2007. **7**(2): p. 139-46.
93. Teksam, M., et al., *Frequency and topographic distribution of brain lesions in pediatric cerebral venous thrombosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(10): p. 1961-5.
94. Johnson, M.C., et al., *Pediatric sinovenous thrombosis*. J Pediatr Hematol Oncol, 2003. **25**(4): p. 312-5.
95. Kenet, G., et al., *Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study*. Lancet Neurol, 2007. **6**(7): p. 595-603.
96. Moharir, M.D., et al., *Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study*. Ann Neurol, 2010. **67**(5): p. 590-9.
97. Moharir, M.D., *Cerebral sinus venous thrombosis in children: an urgent need for multicentre trials*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(12): p. 1080-1.
98. Berfelo, F.J., et al., *Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1382-8.
99. Ramenghi, L.A., et al., *Neonatal cerebral sinovenous thrombosis*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(5): p. 278-83.
100. Wu, Y.W., et al., *Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis*. Neurology, 2002. **59**(3): p. 438-40.

101. Fitzgerald, K.C., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate*. Arch Neurol, 2006. **63**(3): p. 405-9.
102. Jordan, L.C., et al., *Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study*. J Pediatr, 2010. **156**(5): p. 704-10, 710 e1-710 e2.
103. Yang, J.Y. and A.K. Chan, *Neonatal systemic venous thrombosis*. Thromb Res, 2010. **126**(6): p. 471-6.
104. Andrew, M.E., et al., *Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001: p. 358-74.
105. Price, V.E. and A.K. Chan, *Arterial thrombosis in children*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008. **6**(3): p. 419-28.