

Centro Ictus Pediatrico

**Lo stroke nel neonato e nel bambino.
Dalla ricerca genetica alla diagnosi per un modello riabilitativo più
appropriato: l'approccio multidisciplinare.**

Sommario

Lo stroke pediatrico: Background.....	2
Lo stato dell'arte.....	3
Nascita dello Stroke Team.....	3
Obiettivi dello Stroke Team.....	4
Obiettivi clinici.....	4
Creazione dell' Centro di Follow up multidisciplinare.....	5
Identificazione di un "Progetto riabilitativo mirato" (neuro-terapista).....	6
Obiettivi scientifici.....	6
Lavori scientifici "in press".....	6
Lavori scientifici "in corso".....	6
Progetti di implementazione della sensibilità diagnostica".....	7
Stesura di Protocolli condivisi.....	7
Progetti di ricerca futuri.....	7
Obiettivi formativi.....	7
Organizzazione del Centro Stroke Gaslini.....	8

Lo stroke pediatrico: Background

Secondo la definizione WHO del 1976 lo stroke è una “sindrome caratterizzata dall'improvviso e rapido sviluppo di sintomi e segni riferibili a deficit focale delle funzione cerebrali senza altra causa apparente se non quella vascolare. La perdita della funzionalità cerebrale può essere globale (coma profondo). I sintomi durano più di 24 ore o comportano il decesso”.

Lo stroke pediatrico è una patologia relativamente rara ma rappresenta una causa piuttosto significativa di morbidità a breve e lungo termine e mortalità nei bambini. Si colloca infatti tra le prime 10 cause di morte nell'infanzia con una percentuale più alta nel primo anno di vita.

L'incidenza combinata di stroke ischemico ed emorragico nel bambino varia da 2,5 a 10/100000 bambini per anno (dati europei e americani).

Lo stroke può essere suddiviso in tre categorie: stroke arterioso ischemico (AIS), stroke emorragico (HS) e trombosi cerebrale dei seni venosi (CSVT). L'eziologia dello stroke pediatrico è multifattoriale e diversa da quello dello stroke del paziente adulto; tra le cause più importanti vi sono le cardiopatie congenite, le vasculopatie, i disordini ematologici e i disordini pro-trombotici. Fattori di rischio aggiuntivi possono essere correlati alle fasce d'età, alla etnia e a fattori geografici.

Esiste ancora una limitata consapevolezza sull'esistenza dello stroke nel bambino sia tra i medici che nelle comunità.

Diversi studi riportano ritardi sia tra l'esordio clinico dei sintomi e la visita pediatrica che nei tempi di esecuzione delle neuro immagini (Gabis LV Pediatrics 2002, McGlennan C. Dev Med Child Neurol 2008).

Il riconoscimento precoce dello stroke consente l'attuazione di una terapia tempestiva con lo scopo di ridurre il rischio di ulteriori ricorrenze e complicanze e migliorare l'outcome di questi pazienti (Andrea Andrade, Moharir Mahendranath, Current Concepts in pediatric Stroke J Pediatr, 2014).

Nel trattamento dello stroke la condivisione di protocolli di intervento diagnostico-terapeutico, il rilievo epidemiologico, il monitoraggio e la verifica di Qualità, Efficacia ed Efficienza, la formazione del personale, la diffusione della conoscenza, la prevenzione secondaria, laddove possibile, l'integrazione con il territorio e la continuità dell'intervento riabilitativo, sono tutti obiettivi irrinunciabili.

Come indicato dalle linee guida italiane sull'adulto SPREAD, è raccomandabile che il piano assistenziale sia realizzato in strutture specializzate da parte di personale addestrato, tenendo conto delle esigenze a lungo termine del soggetto colpito dall'evento cerebrovascolare acuto.

I dati epidemiologici internazionali confermano che oltre 50% dei sopravvissuti presenta una disabilità nelle ADL, che, nel bambino ancor più che nell'adulto, potrebbe trarre giovamento da un trattamento riabilitativo.

Con particolare riferimento all'età pediatrica e neonatale lo stroke rappresenta un campo in cui le informazioni sulla patogenesi, fattori di rischio e condizioni predisponenti, management in fase acuta e in cronica, outcome sono ad oggi insufficienti e continuo oggetto di ricerca.

Nello stroke pediatrico infatti non vi sono studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di terapie preventive o di fase acuta per cui le raccomandazioni sono in parte estrapolate da

quelle riguardanti l'ictus dell'adulto. Come per l'adulto il trattamento si compone di aspetti organizzativi, misure di supporto generale e farmaci antitrombotici.

Allo stato attuale non esiste in Italia, come accade invece in altre nazioni, un centro di riferimento per l'Ictus Pediatrico e Perinatale riconosciuto sul piano Nazionale.

Lo stato dell'arte

Nascita dello Stroke Team

La necessità di raggiungere iter diagnostici e terapeutici condivisi per i pazienti affetti da questa patologia, seguiti in diversi reparti del nostro Istituto, e la volontà di condivisione e aggiornamento sulle continue scoperte scientifiche in questo campo, ci ha condotto alla formazione di un team multidisciplinare.

Il principale obiettivo dello stroke team rimane lo sviluppo di una appropriata conoscenza e competenza nell'ambito dello stroke pediatrico. Ciò include:

- Lo sviluppo di un approccio diagnostico e terapeutico del paziente con stroke che sia condiviso e standardizzato (Alcuni membri del team multidisciplinare sono stati parte attiva nella stesura delle Linee Guida SIP per la gestione acuta dei bambini e neonati con stroke arterioso ischemico).
- La ricerca mirata ad implementare la conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici dello stroke ischemico arterioso, della trombosi dei seni venosi, e dei fattori di rischio. In questo contesto, negli ultimi anni, è incrementato l'interesse nell'ambito delle cause genetiche che possono sottendere allo stroke nel bambino e nel neonato.
- La comprensione dei principi generali, di utilizzo e interpretazione della TC, RM, angio-RM e angiografia nella diagnosi e monitoraggio dei bambini e neonati con lo stroke.
- Comprensione del trattamento acuto, prevenzione secondaria, e appropriato intervento chirurgico:
 1. **Terapia acuta:** neuroprotettiva, antiepilettica, anti-trombotica, antiaggregante, normalizzazione della pressione arteriosa, della glicemia, e febbre per limitare l'entità del danno, e le disabilità che conseguono allo stroke acuto
 2. **Prevenzione secondaria:** terapia anti-aggregante e anti-coagulante, includendo indicazioni, dosaggio, durata, rischi ed effetti collaterali
 3. **Intervento chirurgico:** chirurgia vascolare includendo la EDAS (nelle vasculopatie tipo-Moyamoya)
 4. **Riabilitazione**
- Lo sviluppo di una conoscenza adeguata a valutare l'estensione e l'impatto dei deficit neurologici che conseguono allo stroke, e la comprensione delle indicazioni alla riabilitazione nei soggetti dopo lo stroke.
- La volontà di creare una rete Territorio-Ospedale-Territorio volta da un lato a un riduzione del ritardo diagnostico/terapeutico, dall'altro a favorire la presa in carico territoriale.

Per quanto concerne il personale medico le diverse figure specialistiche implicate nella gestione del paziente con stroke cerebrale (neonatologo, pediatra, neurologo, fisiatra, medico d'urgenza, esperto in emostasi e trombosi, neuroradiologo, neurochirurgo, rianimatore, reumatologo, esperto in malattie rare, genetista, cardiologo, neuropsicologo e fisioterapista ect..) condividono il modello organizzativo, ampliando il momento relazionale in una forte integrazione di competenze in termini di condivisione delle conoscenze, dei linguaggi, dei metodi e degli obiettivi. Ciò comporta una crescita delle specifiche motivazioni professionali dei singoli ed un più forte senso di appartenenza alla struttura in termini di una *mission* e di una *vision* condivise.

Da oltre 3 anni, con cadenza settimanale, si tengono meeting per discutere i casi clinici di nuova presentazione o casi complessi, sovente provenienti da fuori regione, e programmare i piani terapeutici ed il follow-up dei pazienti noti. Tali meeting hanno sede in neuroradiologia, al fine di poter unire al meglio le informazioni cliniche con i quadri neuroradiologici. Nell'ultimo anno sono stati discussi, nell'ambito di queste riunioni interdisciplinari, oltre 100 pazienti, con la partecipazione di specialisti provenienti da oltre 20 UO.

Nell'ultimo anno, inoltre, è stata creata una rete di comunicazione diretta con l'Ospedale Sick Kids di Toronto, centro di riferimento internazionale per lo stroke pediatrico, attraverso l'organizzazione periodica di discussione di casi ad elevata complessità diagnostico/terapeutica.

Obiettivi dello Stroke Team

Obiettivi clinici

Gli aspetti qualificanti dello Stroke Team sono la multi-professionalità dell'équipe, l'approccio integrato medico e riabilitativo, la formazione continua del personale, l'istruzione del paziente e dei familiari. La competenza specifica e l'approccio multidisciplinare, che coinvolge il personale medico, infermieristico e riabilitativo in un progetto comune sono caratteristiche fondamentali della struttura dedicata all'assistenza al paziente pediatrico con ictus cerebrale.

Lo Stroke Team si propone i seguenti obiettivi:

- *Migliorare la qualità dell'assistenza al paziente con stroke in fase acuta, attraverso la stesura di Linee Guida Aziendali per la diagnosi, l'assistenza ed il percorso dei pazienti con stroke ischemico ed emorragico nel bambino, in accordo con le vigenti Linee Guida Nazionali ed attualizzate nella realtà aziendale;*
- *Identificare precocemente pazienti eleggibili a interventi di rivascolarizzazione, al fine di migliorare l'outcome post chirurgico.*
- *Collaborare con i medici di PS alla valutazione dei casi che necessitino di trasferimento diretto a funzioni assistenziali chirurgiche o di terapia intensiva;*

- *Centralizzare la presa in carico* dei pazienti in modo da offrire un servizio di follow-up clinico e strumentale degli stessi all'interno dell'Istituto, standardizzato secondo schemi condivisi con Strutture di riferimento internazionali (SickKids Hospital – Toronto; Great Ormond Street Hospital - Londra)
- Identificare figure professionali (*consulenti*) il più possibile “*dedicati*”, al fine di poter raggiungere un elevato grado di specializzazione sulla materia con conseguente miglioramento della qualità del servizio
- Offrire, nella maniera più precoce possibile, gli interventi di recupero funzionale adeguati al singolo caso; a tal fine si ritiene importante identificare un fisioterapista/terapista occupazionale dedicato. In questo ambito l'utilizzo di scale di valutazione standardizzate è un punto essenziale a fini diagnostici/prognostici, per il monitoraggio clinico, la valutazione dell'efficacia terapeutica e la valutazione dei costi sociali.
- Istituire un *registro ospedaliero prospettico* per l'ictus, che riporti i dati clinici essenziali, la terapia medica o chirurgica e validate misure di outcome.

Creazione dell' Centro di Follow up multidisciplinare

Una volta superata la fase acuta dello stroke, in cui sono stati attuati tutti i percorsi diagnostici (immagini neuroradiologiche e esami del sangue, puntura lombare, etc..) e terapeutici (di stabilizzazione del paziente, di profilassi secondaria antitrombotica con lo scopo di ridurre il rischio di ricorrenza dell'evento) volti a contenere i danni neurologici, ridurre il rischio di recidive e migliorare l'out-come del paziente, si rende necessario per questi pazienti stabilire un adeguato follow-up mediante l'attuazione di un ambulatorio dedicato. Obiettivo di tale ambizioso progetto è prendere in carico il paziente a cui viene diagnosticato lo stroke neonatale e pediatrico e che afferrisce sia dalla regione Liguria che da altre regioni italiane (il paziente potrà afferire sia per continuità della cura ma anche per secondo parere proveniente da altro ospedale), offrirne le competenze multidisciplinari adeguate e necessarie che solo un grande ospedale pediatrico può avere, ed accompagnarlo nel suo lungo percorso di guarigione.

Infatti, una volta che il paziente verrà dimesso dopo il primo episodio di stroke, compito del gruppo stroke sarà di stabilire il tipo di follow-up da svolgere, ossia con che frequenza vedere il paziente (trimestrale, annuale), a seconda della causa o patologia sottostante che lo ha determinato, quali esami diagnostici siano ancora da completare, quando ripetere le immagini neuro radiologiche, quando ridiscutere l'indicazione a proseguire la terapia che è stata impostata nella fase acuta.

In seguito alla visita ambulatoriale il paziente riceverà una relazione in cui vengono illustrati i risultati delle indagini di laboratorio e neuroradiologiche eseguite, le indicazioni dei vari specialisti coinvolti, e indicazioni diagnostico-terapeutiche formulate anche sulla base della discussione in occasione della riunione multidisciplinare; verrà inoltre stabilita la data per il successivo follow-up.

Identificazione di un “Progetto riabilitativo mirato” (neuro-terapista)

Tale protocollo deve fornire al neuroriabilitatore di riferimento uno strumento uniforme per la valutazione del paziente con ictus nelle diverse fasi; al tempo stesso deve essere semplice, agile ed esaustivo. L'utilizzo di tale protocollo potrà permettere la raccolta di una serie rilevante di dati che contemplino le variabili ritenute essenziali in letteratura sia a fini prognostici che valutativi, senza tuttavia avere la pretesa di esaurire la valutazione riabilitativa.

Sulla base della valutazione fisiatrica verrà impostato il progetto riabilitativo individuale che potrà prevedere interventi di chemodenervazione, prescrizione di ortesi o ausili e stesura della proposta di progetto individualizzato, eventualmente supportata da “gait analysis” ed altra diagnostica funzionale.

Il progetto riabilitativo mirato potrà, in casi selezionati, di approcci innovativi di trattamento riabilitativo quali la robotica, il “priming”, la realtà aumentata, etc.

Obiettivi scientifici

Lavori scientifici “in press”

- Studio di analisi genetica volto a valutare l'incidenza di alcune sindromi genetiche associate a infarto ischemico cerebrale in pazienti in età pediatrica e a valutare una eventuale correlazione genotipo-fenotipo in pazienti pediatriche affetti da stroke ischemico “idiopatico” con un pannello preliminare di 15 geni implicati nelle forme di stroke ischemico.
- Pubblicazione della casistica di pazienti con stroke ischemico arterioso valutati nelle diverse UUOO dell'Istituto Giannina Gaslini negli ultimi 10 anni
- Identificazione tramite tecniche di Next Generation Sequencing di nuovi geni malattia implicati nell'ictus pediatrico e perinatale.

Lavori scientifici “in corso”

- Studio retrospettivo dei casi di stroke arterioso ischemico associato a vasculiti autoimmuni sistemiche, con analisi di correlazione clinica/neuroradiologica. In collaborazione con la Reumatologia Pediatrica del Nostro Istituto, centro di riferimento a livello nazionale e internazionale.
- Studio prospettico nello *stroke perinatale* volto a identificare una correlazione tra imaging (attraverso le metodiche di ultima generazione che permettono studi di Connettività) e outcome clinico-neurologico.
- Studio prospettico dei casi di Focal Cerebral Arteriopathy (FCA), con analisi di correlazione clinica/neuroradiologica. Lo scopo dello studio vuol essere, selezionati i

pazienti pediatrici con FCA o sospetta FCA nella nostra casistica, l'identificazione di una eventuale correlazione tra l'outcome clinico e parametri quali l'età di esordio, fatti infettivi associati, estensione del danno, ricorrenza nei primi 6 mesi (etc...)

Progetti di implementazione della sensibilità diagnostica"

- Progetto di "screening neonatale", con coinvolgimento dei centri nascita periferici, basato su metodiche semplici (p.e. CFM) al fine di identificare popolazione "a rischio" eleggibile per RMN presso il Nostro Centro.

Stesura di Protocolli condivisi

- Stesura protocolli di iter diagnostico/terapeutici condivisi per assistenza al paziente pediatrico con stroke dal Territorio all'Ospedale.

Progetti di ricerca futuri

- *Placenta*. Studio anatomopatologico delle placente di pazienti con diagnosi di stroke perinatale confermata. Eventuale correlazione con studio genetico materno/fetale (tecniche di NGS) per la valutazione dell'incidenza di trombofilie ereditarie.
- *Stroke fetali*. Studio retrospettivo della casistica IGG di stroke fetali volto a identificare fattori di rischio (ereditari o acquisiti) materni o fetali.
- Studio di incidenza e caratterizzazione neuroradiologica degli stroke ischemici arteriosi nei bambini affetti da neoplasie del SNC, in collaborazione con l'UO Neurooncologia del Nostro Istituto, e correlazione con la istologia del tumore, la sede, l'eventuale intervento NCH e il ricorso a chemio-radioterapia.

Obiettivi formativi

- Eventi di formazione per ospedali periferici (Inizialmente progetto pilota sulla Regione, eventualmente estendibile a Strutture Extra-Regionali), indirizzati ad ampliare le consapevolezza dello Stroke Perinatale e Pediatrico e al precoce riconoscimento dei sintomi in centri di II e III livello.
- Eventi di formazione per Pediatri di Libera Scelta indirizzati ad ampliare le consapevolezza dello Stroke Perinatale e Pediatrico e la conoscenza sulle popolazioni "a rischio".

Organizzazione del Centro Stroke Gaslini

Si prevede che per i primi 2 anni vengano presi in carico in regime di FU c/o il Centro Stroke I.G.G in regime di Day Hospital un minimo di 100 nuovi pazienti all'anno (>75% di pazienti fuori regione).

Tutti i pazienti in regime di DH effettueranno:

- ✓ Valutazione clinica generale che si accompagnerà a una raccolta dei dati anamnestici esaustiva
- ✓ Esame obiettivo generale completo
- ✓ Prelievo di sangue per esami ematochimici necessari a completare l'inquadramento diagnostico. Previo consenso informato da parte dei genitori verrà inoltre effettuato prelievo per conservazione del DNA ed esecuzione di indagini genetiche mirate ad una definizione diagnostica e/o a progetti di ricerca mirati.
- ✓ Questionari/strumenti quali lo PSOM (pediatric score outcome measure), che permettono di valutare il recupero neurologico. Questionari per la valutazione della qualità di vita dei pazienti e dei caregivers.
- ✓ Valutazione neurologica ed eventuale EEG e/o studi di elettrofisiologia, laddove indicati dallo specialista.
- ✓ Valutazione fisiatrica specifica
- ✓ Valutazione neuropsicologica del paziente con i familiari

In casi selezionati verranno effettuate inoltre

- ✓ MRI con/senza MdC
In accordo con la neuroradiologia, nella stessa giornata verranno riservati posti di RMN, da dedicare ai pazienti di nuova diagnosi, pazienti che necessitino di un follow-up neuroradiologico, o giunti per secondo parere con documentazione iconografica insufficiente.
Laddove ritenuto utile e possibile, ai fini di aumentare la sensibilità diagnostica, verrà utilizzata la macchina 3Tesla.
- ✓ Consulenze specialistiche