



SAMENVATTING

De diagnose arterieel herseninfarct bij kinderen wordt om diverse redenen vaak pas laat gesteld. De klinische symptomen komen grotendeels overeen met die bij volwassenen. De snelheid van ontstaan is echter bij de meerderheid van de kinderen niet abrupt maar geleidelijk of stapsgewijs progressief. De belangrijkste oorzaken zijn de niet-atherosclerotische arteriopathiën, in het bijzonder transiënte cerebrale arteriopathie, dissectie en moyamoya-vasculopathie. Daarnaast moeten trombo-embolische oorzaken en protrombotische risicofactoren worden overwogen. Bij patiënten met een arteriopathie en een positieve familieanamnese, betrokkenheid van andere vaatbedden en organen, of vaatafwijkingen met zowel stenosen als aneurysmata, moet gedacht worden aan een onderliggende genetische oorzaak. Elk kind met een verdenking op een arterieel herseninfarct moet een MRI inclusief DWI en MRA van halsvaten en cirkel van Willisvaten ondergaan. Daarnaast zijn protrombotisch laboratoriumonderzoek en een echocardiogram geïndiceerd. Voor de behandeling bestaat nog weinig wetenschappelijk bewijs en ook geen consensus.

Kinderen met een arterieel herseninfarct

Esther Hopmans, Kees Braun

Drs. E.M. Hopmans, aios kinder-neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum en Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. K.P.J. Braun, kinder-neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

LEERDOELEN

Na het bestuderen van dit artikel:

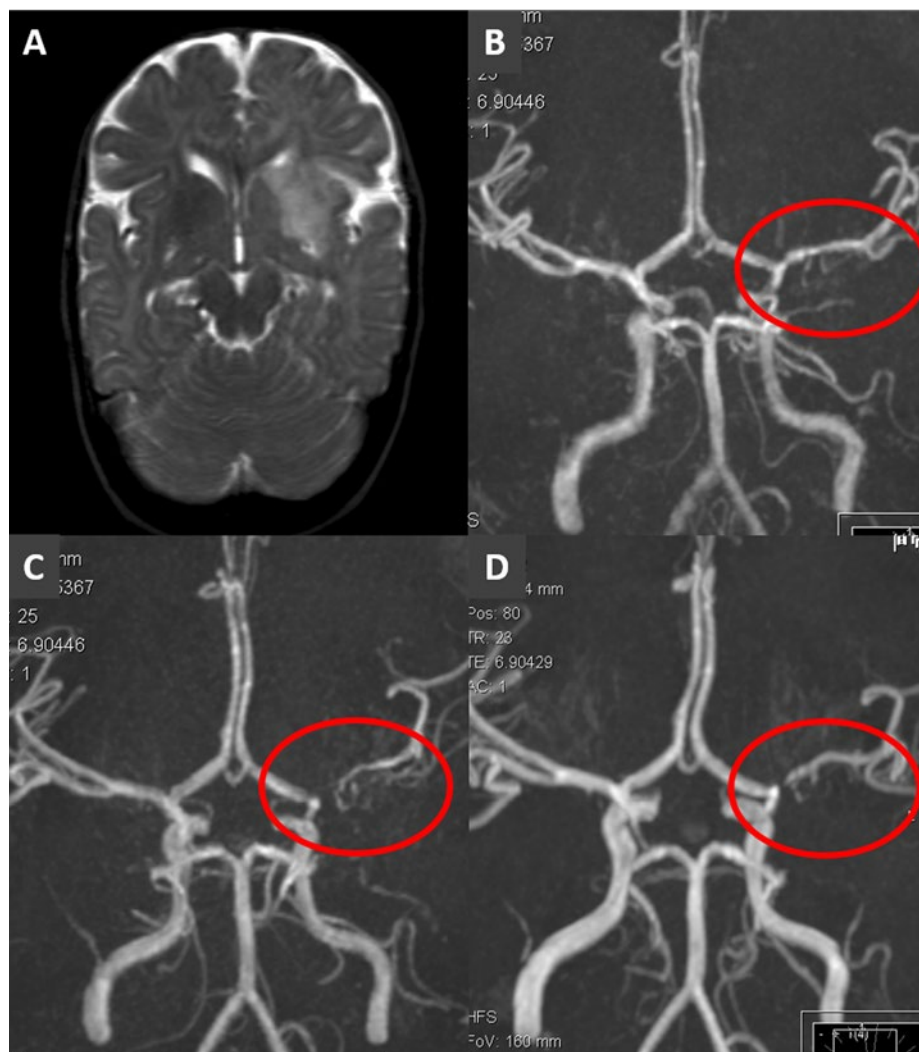
- heeft u kennis van oorzaken van herseninfarcten bij kinderen;
- kent u het onderscheid tussen de meest voorkomende arteriopathiën op de kindleeftijd;
- bent u op de hoogte van de initiële diagnostiek bij een verdenking op een herseninfarct bij een kind.

Inleiding

Neurologen zijn goed getraind in het herkennen van herseninfarcten bij volwassenen. Helaas wordt deze diagnose bij kinderen vaak pas laat overwogen. Bij de initiële diagnostische evaluatie van een kind met een arterieel herseninfarct werd die diagnose in slechts een derde van de gevallen overwogen.^{1,2} Bij bijna de helft van de kinderen was de initiële diagnose een andere dan beroerte.³ Zowel indien het kind naar de Spoedeisende Hulp wordt verwezen, als wanneer een kind tijdens opname in het ziekenhuis een infarct krijgt, is er in de meerderheid van de gevallen een diagnostische vertraging, bij ongeveer 40% zelfs meer dan 24 uur.^{1,2,4-6} Net als bij volwassenen is snelle behandeling essentieel om blijvende hersenschade te voorkomen of te beperken, en daarmee de functionele uitkomst te verbeteren. Behandelopties zijn afhankelijk van de tijd tot diagnose.

Casus 1

De moeder van een 7-jarig voorheen gezond meisje ziet tijdens het middageten dat haar dochter een scheve mond heeft, rechts afhangend. Daarbij praat ze minder goed verstaanbaar, komt moeilijker op woorden, en heeft moeite de soeplepel naar haar mond te brengen. Binnen



Figuur 1 Casus 1, transiënte cerebrale arteriopathie.

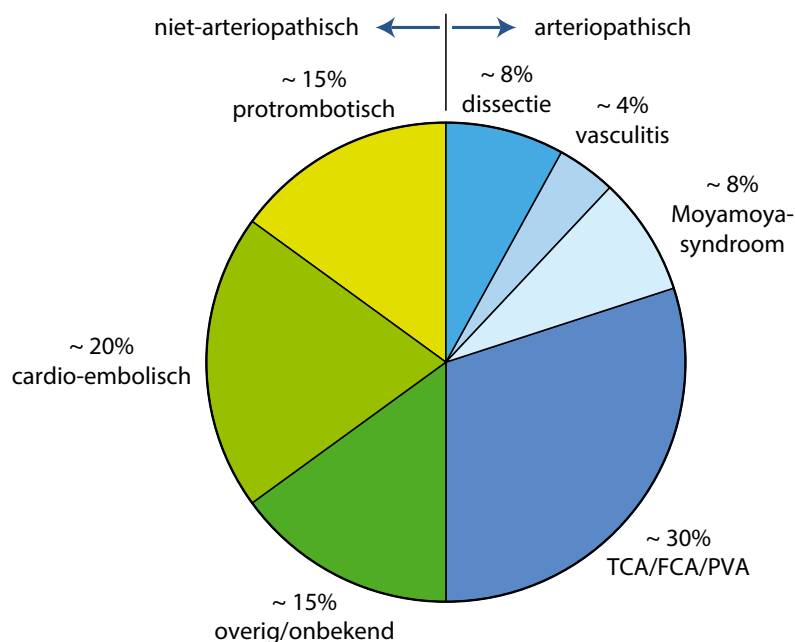
(a) T2-gewogen MRI: infarct in basale kernen en insula links; (b) MRA op dag 1: lichte irregulaire segmentale stenose van de proximale a. cerebri media (ACM) links (omcirkeld); (c) MRA na drie maanden: beeld van initiële progressie met stenose van de distale a. carotis interna (ACI) en occlusie van de proximale ACM; (d) MRA na negen maanden: lichte verbetering van de stenotische arteriopathie.

ten minuten verbeteren de klachten enigszins, maar niet volledig. Aan het eind van de middag kan ze plots niet meer lopen, haar rechterbeen is verlamd, en ook de arm zakt uit. De gelaatsasymmetrie is toegenomen. Een week eerder is zij met haar fiets gevallen, maar er was geen hoofdletsel. Andere klachten heeft zij de afgelopen dagen niet gehad. Op een MRI-scan later die avond wordt een lenticulostrietaal infarct links gezien met een gedaalde diffusiecoëfficiënt en verhoogde T2-sigitaalintensiteit (figuur 1a). De MRA toont een strikt unilaterale, milde, irregulaire stenose van het M1-segment van de linker a. cerebri media (figuur 1b). Cardiologische en protrombotische evaluatie is normaal. Zij heeft het afgelopen jaar geen waterpokken gehad. Besloten wordt geen verder aanvullend onderzoek te verrichten, te starten met aspirine, en de MRA na drie maanden te herhalen. De klinische symptomen zijn tijdens opname geleidelijk verbeterd, nieuwe uitval heeft zich niet voorgedaan, maar zij houdt een parese, van de rechterarm meer dan van het rechterbeen. Na drie maanden toont de MRI geen nieuwe infarcten en

de MRA een toename van de arteriopathische afwijkingen (figuur 1c), passend bij initiële progressie die vermoedelijk in de eerste dagen of weken ten gevolge van een vaatwandontsteking is opgetreden. Om te bewijzen dat het ziektebeloop past bij een transiënte cerebrale arteriopathie (TCA) wordt zes maanden later nogmaals een MRA vervaardigd, waarop een lichte verbetering van de arteriopathie wordt gezien (figuur 1d). De diagnose TCA is hiermee bevestigd.

Het stellen van de diagnose arterieel herseninfarct bij kinderen is uitdagend

Er zijn diverse redenen waarom het herkennen van een infarct bij kinderen lastig is en de diagnose laat gesteld wordt. Zo wordt vaak gedacht dat een herseninfarct bij kinderen heel zeldzaam is. Toch komen beroertes bij kinderen vaker voor dan hersentumoren, met een totale incidentie van ongeveer 5/100 000 per jaar, waarvan



Figuur 2 Belangrijkste oorzaken en risicofactoren van het arteriële herseninfarct bij kinderen.

In het cirkeldiagram worden de belangrijkste oorzaken en risicofactoren van het arteriële herseninfarct bij kinderen in percentage van voorkomen weergegeven.

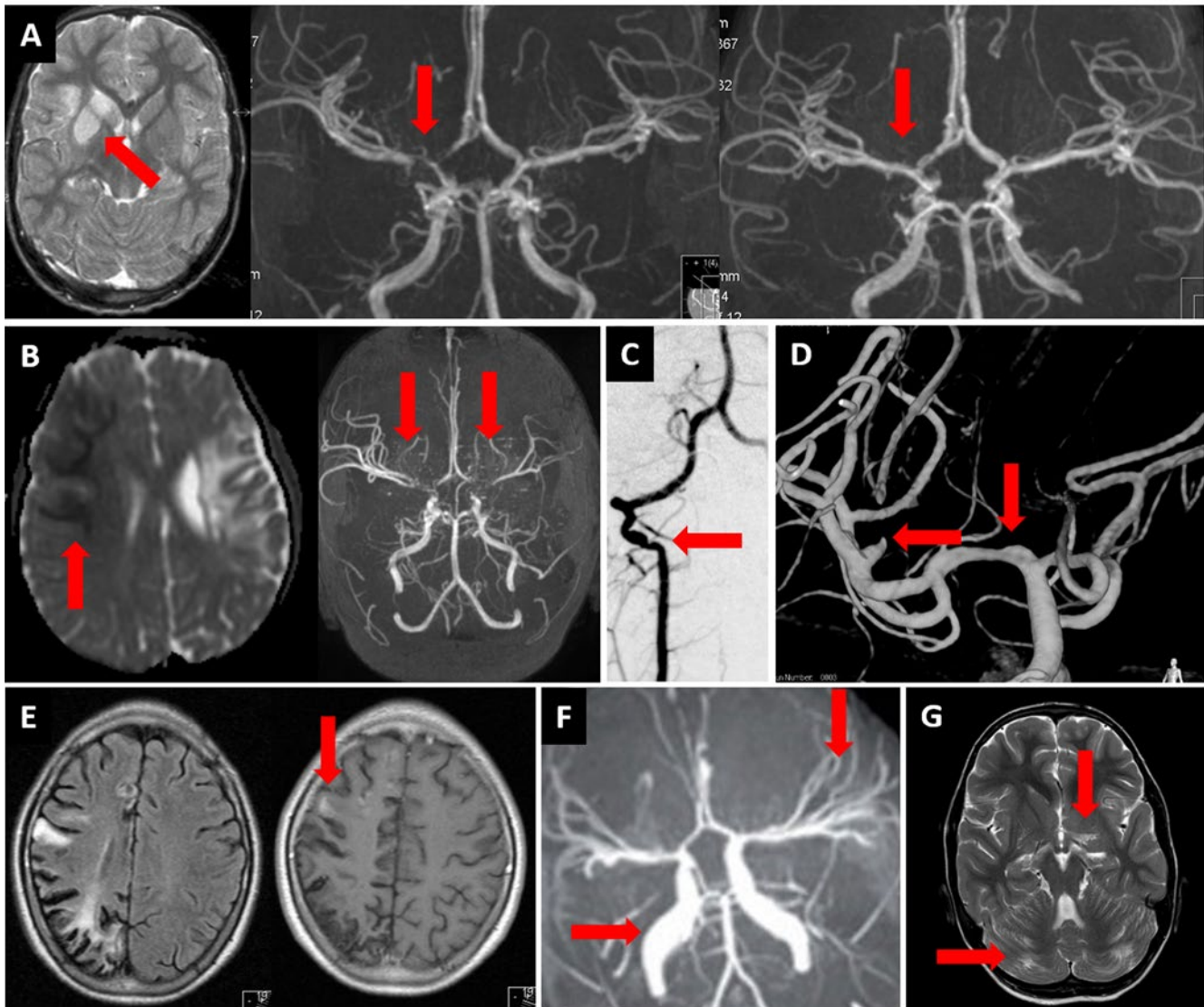
TCA = transiënte cerebrale arteriopathie; FCA= focale cerebrale arteriopathie; PVA = post-varicella-arteriopathie.

1-2/100 000 arteriële herseninfarcten.⁷ Een tweede uitdaging is dat ongeveer een derde van de kinderen met een infarct zich niet presenteert met focaal neurologische uitval. Vooral zuigelingen hebben vaak meer diffuse symptomen, zoals een bewustzijnsverandering, hoofdpijn, veranderd gedrag of insulden.⁸ Ten derde wordt de diagnose herseninfarct soms gemist door het tijdsbeloop van de klachten bij kinderen. In de klinische definities van een arterieel infarct wordt vaak gesproken over acuut ontstane uitvalsverschijnselen. Bij 55% van de kinderen met een infarct ontstaan de presenterende symptomen echter niet abrupt, maar zijn deze geleidelijk of stapsgewijs progressief, vooral als het infarct veroorzaakt wordt door een arteriopathie.¹⁰ Een vierde verklaring zou kunnen zijn dat de primaire evaluatie van kinderen met een nieuw en nog onbegrepen neurologisch toestand beeld vaak in handen ligt van de kinderarts, die minder geroutineerd is in de herkenning van een infarct en daarmee wellicht zo'n diagnose minder snel overweegt. Een vijfde oorzaak van diagnostische vertraging is de keuze voor, en interpretatie van, initiële beeldvorming. Uit eerdere studies bleek dat bij 59-96% van de kinderen met een infarct eerst een CT-scan werd gemaakt, ondanks dat CT minder sensitief is voor de diagnose. Bij slechts 51% van de kinderen met een infarct werd de initiële CT-scan als afwijkend beschouwd.

De gouden standaard is een MRI-scan inclusief DWI-opnamen.⁹ Vaak is voor een MRI-scan bij een kind narcose nodig, waardoor om logistieke redenen vertraging in de diagnostiek kan ontstaan. Diffusiegewogen MRI is sensitief, maar niet altijd specifiek; er zijn meerdere *imaging mimics* van beroerte die ook gepaard kunnen gaan met een verlaagde diffusiecoëfficiënt, zoals een postictale toestand, demyelinisatie en encefalitis. Daarnaast is het verdelingspatroon van de ischemie bij kinderen niet altijd klassiek volgens een enkel arterieel territorium, denk bijvoorbeeld aan moyamoya- of kleinevatenvasculitis. De juiste inzet en interpretatie van radiologisch onderzoek, waardoor specifieke patronen kunnen worden herkend, is essentieel.

De belangrijkste oorzaken van en risicofactoren voor herseninfarcten bij kinderen

Het is niet altijd gemakkelijk om onderscheid te maken tussen de oorzaak van een herseninfarct – dat wil zeggen er is met zekerheid een causale relatie – en een risicofactor (figuur 2). Risicofactoren (soms meer dan één per patiënt) kunnen hebben bijgedragen aan het optreden van een infarct bij een individuele patiënt, op een



Figuur 3 Arteriopathieën op de kindereleeftijd.

(a) Transiënte cerebrale arteriopathie (TCA). Links: lenticulostriataal infarct in het rechter a. cerebri media (ACM)-stroomgebied; midden en rechts: MR-angiografie bij presentatie en na zes maanden; vrijwel normaliserende arteriopathie van de distale ACI en proximale ACM en ACA (a. cerebri anterior) (pijlen);

(b) moyamoya-vasculopathie. Links: ADC-opname met een groot acuut infarct in het rechter ACM-gebied (pijl) en een oud infarct links; rechts: de MRA toont een bilaterale occlusieve arteriopathie van de carotistop en takken (pijlen), met enige Moyamoya-collateralen;

(c) extracranieële dissectie van de rechter a. vertebralis. De conventionele contrastangiografie toont de combinatie van een stenose en post-stenotische dilatatie (pijl) op de predilectieplaats ter hoogte van C1-C2;

(d) intracranieële dissectie bij genetische bindweefselziekte (SMAD3-mutatie). De 3D MRA-reconstructie toont de combinatie van een irregulaire proximale ACM-stenose rechts (verticale pijl) en distaal hiervan een embolische mediatak occlusie (horizontale pijl);

(e) primaire vasculitis van het centrale zenuwstelsel. Links FLAIR en rechts T1-gewogen MRI-opname met gadolinium. Multifocale laesies in de rechter hemisfeer, deels aankleurend (pijl). Conventionele angiografie was normaal. De diagnose werd gesteld met een hersen-meningenbiopsie;

(f) genetische vasculopathie op basis van een ACTA2-mutatie. Beiderzijds gedilateerde ACI (horizontale pijl), met een relatief nauwe ACM en opvallend gestrekte ACM-takken (verticale pijl);

(g) genetische inflammatoire arteriopathie door ADA2-deficiëntie op basis van een CECR1-mutatie. T2-gewogen MRI-opname die meerdere oude ischemische laesies toont in beide cerebellaire hemisferen (horizontale pijl) en linker thalamus (verticale pijl).

specifiek moment, maar zijn niet noodzakelijkerwijs voldoende als enige verklaring. Bij arteriopathiën is de relatie zeer waarschijnlijk wel causaal, bij cardiale aandoeningen vaak ook, maar veel van de bij laboratoriumonderzoek gevonden protrombotische afwijkingen zijn niet meer dan een bijdragende, risicoverhogende factor.

Protrombotische risicofactoren

Bij 13-50% van de kinderen met een herseninfarct wordt een genetische of verworven protrombotische aandoening aangetoond.^{14,16,17} Bij verworven aandoeningen kan gedacht worden aan druggebruik, nefrotisch syndroom, paraneoplastische aandoeningen of diffuse intravasale stolling. Genetische factoren zijn bijvoorbeeld een protrombine- of factor-V-Leiden-mutatie, en een proteïne C- of proteïne S-deficiëntie. Protrombotische afwijkingen kunnen een directe causale relatie met herseninfarcten hebben, denk bijvoorbeeld aan sikkelcelziekte. Bij veel van de andere protrombotische factoren is vooral sprake van een verhoogd risico, niet alleen op het krijgen van veneuze trombose maar ook van een arterieel herseninfarct.¹⁸ Daarnaast blijkt dat kinderen met een beroerte en een proteïne C-deficiëntie of lipoproteïnemie a een significant verhoogde kans op een recidiefinfarct hebben.¹⁹ Ook infecties verhogen het risico op een herseninfarct; het gaat dan niet alleen om direct infectieuze virale of bacteriële vasculitiden. Een recente multicenterstudie toonde aan dat een infectie in de week voorafgaande aan het infarct een 6,3 maal verhoogd risico op een beroerte geeft. Het precieze pathofysiologische mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is nog niet opgehelderd.²⁰

Cardio-embolische beroerte

Net zoals bij volwassen patiënten heeft een arteriële beroerte bij een deel van de kinderen (11-31%) een cardio-embolische oorzaak. Dit betreft overigens meestal kinderen met een al bekende hartafwijking, in het bijzonder complexe cyanotische congenitale hartafwijkingen. Bij deze kinderen treedt het infarct vooral op kort na een katheterisatie of rond hartchirurgie.^{14,21,22} Bij vooraf gezonde kinderen wordt (echografisch) slechts bij 7% een verklarende cardiale afwijking gevonden.

Arteriopathie

Meer dan de helft van de infarcten bij kinderen wordt veroorzaakt door een arteriopathie.^{10,14,15,23} De belangrijkste subtypen zijn transiënte cerebrale arteriopathie (TCA, waaronder ook de zogenoemde post-varicella-angiopathie (PVA) valt), dissectie, vasculitis, arteriopathie bij sikkelcelziekte, en moyamoya-vasculopathie (figuur 3). In 2002 werd nog maar 18% van de herseninfarcten

toegeschreven aan een arteriopathie, maar dankzij steeds betere en vaker toegepaste vasculaire beeldvorming worden deze oorzaken bij steeds meer kinderen opgespoord.^{19,24}

Transiënte cerebrale arteriopathie

De belangrijkste arteriopathie op de kinderleeftijd is de transiënte cerebrale arteriopathie (TCA). Deze wordt bij 20-30% van de totale groep kinderen als oorzaak van een arterieel herseninfarct gevonden, en zelfs bij 30-40% van de kinderen die voorheen gezond waren.²⁴ TCA is een monofasische, unilaterale intracranieële ontsteking van de distale a. carotis interna (ACI) of proximale a. cerebri media (ACM) of anterior (ACA). Ten gevolge van een focale of segmentale vaatwandontsteking van een van deze grote vaten wordt de origo van de perforatoren afgesloten, waardoor vooral een lenticulostrietaal infarct ontstaat, soms ook met corticale betrokkenheid (figuren 1a en 3a). MR-angiografie (MRA) is sensitief voor deze aandoening en toont een vaak wat irregulaire stenose of occlusie van de genoemde vaten. TCA kan ook in de achterste circulatie voorkomen.^{25,26} Bij de verdenking op TCA wordt door sommigen in de acute fase gesproken over een focale cerebrale arteriopathie (FCA), totdat het transiënte karakter van de aandoening na maanden is vastgesteld en de diagnose TCA met zekerheid kan worden gesteld. De arteriopathie bij TCA is eenmalig en over de langere termijn niet progressief. Desalniettemin wordt bij een deel van de kinderen (minstens 20%) in de eerste dagen of weken na presentatie een toename van de stenose gezien bij beeldvormend onderzoek (figuur 1c), die daarna per definitie stabiliseert (32%), verbetert (45%), of zelfs volledig geneest (23%). De initiële progressieve inflammatie van de vaatwand met toenemende stenosering van de perforatoren verklaart dat juist bij deze kinderen het begin van de symptomen vaak geleidelijk of stapsgewijs progressief is.¹⁰ Om andere oorzaken, in het bijzonder progressieve arteriopathiën, uit te sluiten is het van belang het monofasische beloop te bevestigen met herhaalde beeldvorming na zes maanden. Mocht deze een toegenomen stenose laten zien, waarbij het niet duidelijk is of deze berust op initiële progressie – omdat een tussentijdse MRA ontbreekt – dan kan na zes tot twaalf maanden opnieuw beeldvorming worden overwogen om late en doorgaande progressie uit te sluiten. Het risico op een recidief-TIA of -infarct is na de eerste maanden en onder trombocyt-naggregatieremming laag. De functionele prognose hangt af van de grootte en lokalisatie van het infarct. Een specifieke subgroep van TCA is de post-varicella-angiopathie (PVA). Volgens afspraak is er dan minder dan een jaar voorafgaande aan het infarct een waterpokken-

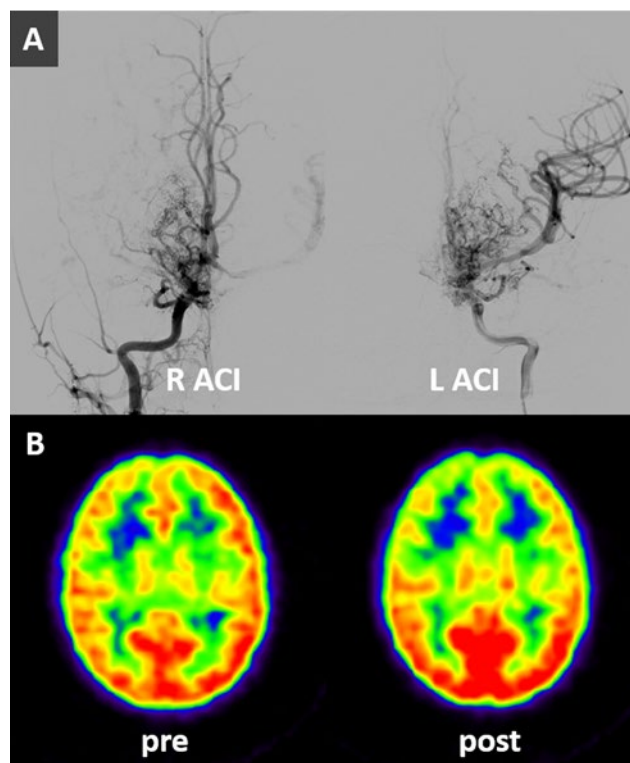
infectie geweest. Het klinisch en radiologisch beeld is identiek aan dat van de klassieke TCA. Voor de diagnose PVA is het aantonen van intrathecale VZV-antilichamen of het virus zelf niet noodzakelijk. Zeldzame andere – direct infectieuze – oorzaken van TCA zijn bijvoorbeeld enterovirus, *Borrelia* en hiv.

Casus 2

Een voorheen gezonde jongen van 12 jaar heeft sinds drie jaar regelmatig bonkende rechtszijdige hoofdpijnen vallen zonder uitvalsverschijnselen. De laatste maanden heeft hij zes keer een parese van zijn arm gehad zonder begeleidende hoofdpijn, meestal links maar een enkele keer rechts, gedurende maximaal twee uur. Mogelijk sleepte het been aan dezelfde kant dan ook een beetje. Het viel ouders op dat dit vier keer gebeurde in een periode van koorts, diarree en braken, toen geduid als een virale gastro-enteritis. Bij neurologisch onderzoek tijdens de eerste poliklinische evaluatie zijn er geen afwijkingen. Gezien het bijzondere beloop en het ontbreken van typische migrainekenmerken wordt beeldvormend onderzoek aangevraagd. Een MRI-scan toont geen duidelijke ischemische afwijkingen. De MRA laat echter een bilaterale occlusie van de a. carotis interna zien, met abnormale collateralen en nog wel geringe vulling van de a. cerebri media links. Deze afwijkingen worden bevestigd met een conventionele contrastangiografie (figuur 4a). De diagnose idiopathische moyamoyaziekte wordt gesteld. De PET-scan (figuur 4b) toont beiderzijds een afwijkende perfusie in de voorste gebieden met een asymmetrie ten nadele van rechts. Na intraveneuze acetazolamide-toediening is een bifrontaal steal-fenomeen zichtbaar (figuur 4b). Besloten wordt een directe STA-ACM-bypass aan te leggen, gecombineerd met een bifrontale indirecte neovascularisatie-bevorderende operatie. Sindsdien heeft hij geen TIA's meer gehad en is de aanvalsgewijze hoofdpijn sterk verminderd. Een PET-scan na een jaar laat zien dat de doorbloeding en de cerebrovasculaire reactiviteit in de voorste gebieden sterk is verbeterd.

Moyamoya-vasculopathie

Moyamoya-vasculopathie is vernoemd naar het karakteristieke angiografiepatroon waarop het beeld van een rookwolkje gezien wordt, in het Japans moyamoya genoemd. De aandoening komt vooral bij kinderen en jongvolwassenen voor. Een tijdige diagnose is belangrijk, vanwege de vaak progressieve symptomen en mogelijke behandelopties. Kenmerkend voor moyamoya is enerzijds de progressieve en bilaterale vasculopathie met een stenose of occlusie van de distale a. carotis interna of diens proximale takken, en anderzijds het ontstaan van uni- of bilaterale abnormale collateralen (lenticulostria-



Figuur 4 Casus 2, moyamoya-vasculopathie.

(a) Cerebrale contrastangiografie. Beiderzijds occlusie van de a. carotis interna met uitgebreid collateraal netwerk, alleen links nog leidend tot distale vulling van de a. cerebri media (ACM); (b) ^{15}O -PET-opname voor (links) en na (rechts) toediening van acetazolamide. De baseline-opname toont een asymmetrische cerebrale doorbloeding (CBF) ten nadele van de rechter hemisfeer en een relatief lagere CBF in de voorste gebieden beiderzijds. Na acetazolamide neemt door vasodilatatie de CBF toe in de relatief gespaarde achterste gebieden. Beiderzijds neemt de CBF in het ACA- en ACM-stroomgebied echter af; een zogenaamd steal-fenomeen als uiting van een sterk verminderde cerebrovasculaire reserve.

taal/thalamus of leptomeningeaal), die gevormd worden als reactie op de stenosering (figuren 3b en 4a). Patiënten met moyamoya presenteren zich vaak met een infarct, herhaalde TIA's, hoofdpijn, insulden, cognitieve verslechtering of bewegingsstoornissen. Bloedingen kunnen ook voorkomen, vooral op volwassen leeftijd. Typisch is het optreden van hemodynamische TIA's in situaties waar de collaterale en marginale hersendoorbloeding tekortschiet, zoals bij dehydratie, infecties, hypotensie, of bij cerebrale vasoconstrictie door hyperventilatie. Kinderen met een moyamoya-vasculopathie en klinische symptomen, of een aangetoonde stoornis in de cerebrovasculaire reactiviteit (figuur 4b), worden in ons centrum behandeld met een

directe bypassoperatie of een indirecte neovascularisatie-bevorderende ingreep, zoals een encefaloduroarteriosynangiose of een encefaloduroperiosteosynangiose.²⁷

Dissectie

Bij een cervicale dissectie is er sprake van een scheur in de arteriewand waarbij een intramuraal hematoom ontstaat. Hierdoor wordt het lumen verkleind en is er door de beschadigde bloedvatwand een verhoogde neiging tot lokale trombusvorming met het risico op een distaal embolisch infarct. Plotse nekpijn of het ontstaan van neurologische uitvalsverschijnselen kort na (binnen zes weken) of tijdens een – vaak triviaal – trauma zijn suggestief voor een dissectie. Ongeveer 50% van de kinderen met een dissectie had een voorafgaand trauma. Bij 5% van de kinderen is er een predisponerende aandoening, bijvoorbeeld een bindweefselziekte.²⁸ Met de juiste beeldvormende technieken is een dissectie meestal duidelijk zichtbaar te maken (figuren 3c en d). Op een MRA kan het afwijkende lumen met soms een intimaflap zichtbaar gemaakt worden. Meestal is er sprake van geleidelijk toenemende vernauwing, irregulaire stenose, en soms een dilatatie naast een stenose. Met een axiale T1-gewogen MRI zonder contrasttoediening en met vetsuppressie van de nek kan soms het murale hematoom in beeld worden gebracht. Bij kinderen werden voorheen relatief veel intracranieële voorstecirculatie-dissecties beschreven.²⁸ Een deel hiervan is waarschijnlijk toe te schrijven aan de pas later herkende en veel vaker voorkomende entiteit van TCA. Een exact onderscheid is echter lastig, en mogelijk leidt een ontstoken vaatwand ook eerder tot een dissectie. De meeste dissecties van de a. vertebralis bij kinderen worden gezien op het niveau van C1-C2, daar waar de beweeglijkheid van de cervicale wervelkolom bij kinderen groot is en het beloop van de arterie gekronkeld is. Een klein percentage (8%) van de kinderen heeft multipale dissecties bij presentatie.²⁸⁻³¹

Sikkelcelziekte

Bij sikkelcelziekte is het risico op een arterieel herseninfarct sterk verhoogd. Risicofactoren voor infarcten bij deze kinderen zijn het ontstaan van een stenoserende vasculopathie – waaronder moyamoya-vasculopathie – een laag Hb, een hoog aantal witte bloedcellen, hypertensie en sikkelcelcrisis in de voorgeschiedenis. Deze ziekte komt vaker voor bij mensen van mediterrane of Afrikaanse afkomst en de incidentie van herseninfarcten is het hoogst bij kinderen van 2 tot 9 jaar (0,7-1,0% per jaar). De infarcten zijn het meest gelokaliseerd in het ACM-stroomgebied. Vraag altijd naar het voorkomen van sikkelcelziekte in de familie van kinderen met een

beroerte en overweeg gericht hematologisch onderzoek hiernaar.³²

Vasculitis

Een vasculitis van het centraal zenuwstelsel kan voorkomen in de context van een primaire systemische vasculitis (zoals Wegener-granulomatose), bij een infectieziekte (zoals hiv), of in de vorm van een geïsoleerde cerebrale vasculitis – een zogenoemde PACNS (primaire angiitis van het centrale zenuwstelsel). Hoewel vroeger waarschijnlijk zelden herkend, komt PACNS ook bij kinderen voor.^{33,34} De klinische symptomen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, met progressieve klachten over weken tot maanden, hoofdpijn (89%), (multi)focale neurologische uitvalsverschijnselen (63%), insulten (80%) en bij alle patiënten gedrags- of cognitieve veranderingen. De diagnose kan lastig te stellen zijn, aangezien aanvullend onderzoek vaak specifieke afwijkingen toont. Bij liquoronderzoek worden soms een pleiocytose, verhoogd eiwitgehalte of een verhoogde druk gevonden. Bloedonderzoek toont soms afwijkingen die suggestief zijn voor een ontsteking, zoals een verhoogde bezinking en leukocytose. Op MRI-opnamen worden meestal multifocale, vaak asymmetrische laesies met een niet-arteriële verdeling gevonden in zowel de grijze als witte stof, met of zonder aankleuring (figuur 3e), en soms met massawerking.³⁵ In tegenstelling tot volwassenen met PACNS is er bij kinderen vooral sprake van kleinevatenvasculitis, waarbij afwijkingen vaak ontbreken op MRA en ook op conventionele contrastangiografie. De diagnose moet gesteld worden met een biopsie. Histopathologisch onderzoek toont een lymfocytair vaatwandontsteking. Gelukkig is er bij kinderen veelal (69%) een goede uitkomst na behandeling, waarbij altijd een kinderimmunoloog betrokken moet zijn.³⁵

Genetische arteriopathie

Bovengenoemde arteriopathieën hebben een verschillend verondersteld ontstaansmechanisme. Hoewel ze werden omschreven als afzonderlijke entiteiten, wordt steeds meer gedacht dat verschillende arteriopathieën deel kunnen uitmaken van een breder spectrum waarvoor overlappende genetische oorzaken verantwoordelijk kunnen zijn. Zo kan een inflammatoire kleinevateneriopathie (vasculitis) het gevolg zijn van een genetisch bepaalde ADA2-deficiëntie bij een CECR1-mutatie. Dissecties en aneurysmata kunnen gezien worden bij monogenetische bindweefsel-aandoeningen en moyamoya maakt soms deel uit van genetische syndromen. De laatste jaren worden steeds meer monogenetische oorzaken van arteriopathieën bekend (tabel 1). Suggestieve klinische kenmerken voor een genetische arteriopathie zijn een

Tabel 1 Bekende genetische oorzaken van arterieel herseninfarct bij kinderen.

gen	kenmerken
RNF213	moyamoya-ziekte (m.n. in Azië)
NF1	neurofibromatose type 1; moyamoya, andere stenotische arteriopathiën, aneurysmata, AV-fistels
meerdere genen	Noonan-syndroom; moyamoya
PCNT	MOPD II (microcefalie osteodysplastisch primordiale dwerggroei); moyamoya, aneurysmata
ATR/RBBP8/CENPJ/CEP152/CEP63/NIN	Seckel-syndroom; moyamoya, aneurysmata
BRCC3/MTCP1	moyamoya
meerdere chromosomale aandoeningen	bijvoorbeeld Down-syndroom, Turner-syndroom; moyamoya
JAG1/NOTCH 2	Alagille-syndroom: uni/bilateraal moyamoya, andere arteriopathiën, aneurysma a. basilaris, cholestase, congenitale hartafwijkingen, 'butterfly'-wervels, posterieur embryotoxon
GUCY1A3	moyamoya, ischemie start leeftijd < 5 jaar
HRAS	Costello-syndroom: moyamoya, <i>failure to thrive</i> , kleine gestalte, dysmorphiën, huidafwijkingen met losse huid in de nek, hypermobiliteit, cardiomyopathie, predispositie voor maligniteiten, milde verstandelijke beperking
HBB	sikkelcelziekte: stenotische arteriopathiën, moyamoya, aneurysmata
ACTA2	livedo reticularis, blaas-darmmotiliteitsproblemen, persisterende ductus arteriosus, congenitale mydriase, dilatatie aortaboog en proximale cerebrale arteriën, stenotische en abnormaal gestrekte distale vaten
CECR1	ADA2 (adenosinedeaminase 2)-deficiëntie: livedo racemosa, huidulcera/vasculitis, hersenzenuwuitval, recidiverende koorts, immuundeficiënties, cerebrale arteriopathie (met name kleine vaten)
COL4A1/2	collageen type IV a1/a2-gerelateerde arteriopathie, porencefalie, congenitaal cataract, niercysten, migraine
COL3A1	vasculaire vorm van Ehlers-Danlos-syndroom: dissecties, carotico-caverneuze fistel
FBN1	Marfan-syndroom: cardiale afwijkingen
TGFBR1-2-3/SMAD3	Loeys-Dietz-syndroom: o.a. cardiale afwijkingen, tortueuze vaten, dissecties
MYH11	aorta-aneurysmata en -dissecties, PDA en cerebrale arteriopathie, moyamoya
ABCC6/XYLT1-2	pseudoxanthoma elasticum: huidafwijkingen, <i>small vessel disease</i> , witte stofafwijkingen, lacunaire infarcten
NOTCH3	CADASIL: migraine, cognitieve stoornissen, psychiatrie, subcorticale infarcten
HTRA1	CARASIL: dementie, psychiatrie, alopecia, lacunaire infarcten
TREX1/ADAR/RNASEH2A-B-C-D1/IFIH1/SAMHD1	Aicardie-Goutières-syndroom: ernstige encefalopathische regressie, contracturen, Raynaud/'winterhanden', occlusieve of aneurysmatistische arteriopathie, moyamoya, calcificatie basale ganglia, leuko-encefalopathie
ATP7A	ziekte van Menkes; hypotonie, ontwikkelingsstoornis, insulten, <i>kinky hair</i> , cerebrale infarcten en bloedingen
SLC2A10	arterieel tortuositeitsyndroom: arachnodactylie, hypermobiliteit, dissecties, aneurysmata, craniosynostose, Chiari-malformatie
GLA	ziekte van Fabry: m.n. posterieure infarcten, hersenbloedingen
FOXC1	kleinevatenarteriopathie

cardiovasculaire familieanamnese op jonge leeftijd, de combinatie van stenosen en aneurysmata, en betrokkenheid van extracraniele vaten (denk hierbij aan huid, ogen, hart, grote vaten en de nieren).³⁶⁻³⁸ Het opsporen

van een genetische oorzaak van een arteriopathie is van groot belang om het kind te kunnen screenen op betrokkenheid van andere organen, om de familie goed te kunnen voorlichten, en in sommige gevallen ook om

preventieve behandelingen te kunnen overwegen, zoals bij aneurysmaformatie, aortadilatatie of progressieve moyamoya-vasculopathie.³⁹

Aanvullend onderzoek en initiële behandeling bij verdenking herseninfarct

Bij een verdenking op een arterieel herseninfarct is het uiteraard belangrijk om allereerst het kind te stabiliseren volgens de ABCDE-systematiek. Om verdere ischemische schade te beperken en de recidiefkans te verlagen, dient de diagnostiek vlot te verlopen en wordt indien mogelijk een gerichte behandeling zo snel mogelijk gestart.⁴⁰

Diagnostiek

Hoewel in een acute situatie vaak een CT-scan verricht zal worden, heeft het de sterke voorkeur zo snel mogelijk ook een MRI-scan te verrichten, inclusief DWI-opnamen, een MRA van de cirkel van Willis en halsvaten, en axiale T1-gewogen opnamen met vetsuppressie van de nek. Bij een klinische verdenking op vasculitis van de grote en middelgrote vaten kunnen aanvullende vaatwandopnamen met en zonder contrast bijdragend zijn om pathologische vaatwandaankleuring te visualiseren.⁴¹ Hierbij moet men echter wel bedacht zijn op het frequent voorkomen van dunne, lineaire, symmetrische vaataankleuring bij gezonde kinderen (vooral in de distale ICA en proximale MCA).²³ Als de eerste MRA niet afwijkend is, maar het ziektebeeld toch verdacht is voor een TCA/PVA – bijvoorbeeld op basis van een stotterende presentatie en lenticulostriale infarcering bij een tevoren gezond kind – kan overwogen worden na enkele dagen tot weken de MRA te herhalen. Door initiële progressie van de vasculopathie wordt dan soms alsnog een ACI/ACM-stenose gezien. Indien de MRA past bij een unilaterale aandoening als TCA, dient in ieder geval na meer dan zes maanden een MRA herhaald te worden om een progressieve arteriopathie, zoals moyamoya, uit te sluiten. Een conventionele cerebrale contrastangiografie is slechts onder enkele omstandigheden geïndiceerd. Bij een onbegrepen infarct in de achterste circulatie kan hiermee soms alsnog een dissectie worden opgespoord. Bij de verdenking op een kleinevatenvasculitis kan een angiografie diagnostisch zijn, hoewel slechts met een lage sensitiviteit. Verder wordt contrastangiografie meestal verricht bij de diagnostiek en chirurgische planning van moyamoya. Ten slotte is er in bijzondere gevallen een indicatie voor acute angiografie indien endovasculaire therapie wordt overwogen, zoals hierna wordt beschreven.

Overig aanvullend onderzoek is samengevat in tabel 2. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor het nut van het routinematig bepalen van infectieserologie bij een arterieel herseninfarct. Een lumbaalpunctie kan worden verricht als een vasculitis wordt overwogen, als een TCA ontstaat tijdens of vlak na de waterpokken, of indien aan een andere infectieuze vasculopathie wordt gedacht. Liquor dient dan in ieder geval te worden onderzocht op cellen, lactaat, PCR op VZV, *Borrelia* en enterovirus. Daarnaast is breed antistofonderzoek naar de bekende vasculitis-veroorzakende infecties in serum en liquor van belang.

Tabel 2 Diagnostiek bij een arterieel cerebraal infarct.

MRI/MRA (zie tekst)
ECG, (transthoracale) echografie
BSE, CRP bloedbeeld met differentiatie lever- en nierfuncties glucose, lactaat urinesediment
<i>stollings- en protrombotisch onderzoek:</i> PT, APTT, fibrinogeen, D-dimeren proteïne C en S, lipoproteïne a, AT-III, homocysteïne APC/factor-V-Leiden, factor II-mutatie antifosfolipidenantistoffen
<i>op indicatie:</i> Hb-elektroforese (sikkelcelziekte) ANA, ANCA, anti-ds-DNA (vasculitis) consult oogarts, immunoloog, dermatoloog (vasculitis) genetisch onderzoek lumbaalpunctie (bij verdenking vasculitis, TCA/PVA, infectie)

Acute behandeling en secundaire preventie

Bij kinderen ontbreekt gedegen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze of intra-arteriële behandeling van het herseninfarct. Inmiddels wordt door een aantal Nederlandse kinderneurologische centra gewerkt aan een consensusdocument. Voor intraveneuze trombolyse lijkt er weinig plaats te zijn.⁴² Veel kinderen presenteren zich immers pas na een interval van vierenhalf uur en de diagnose is initieel vaak niet duidelijk, zeker als er geen acute MRI-opnamen beschikbaar zijn. Daarnaast heeft intraveneuze trombolyse bij een aantal veelvoorkomende oorzaken van het infarct weinig zin – denk aan het primair inflammatoire karakter van TCA – of brengt juist risico's met zich mee (zoals bij moyamoya). Bij uitzondering kan trombolyse wellicht worden overwogen bij kinderen ouder dan 12 jaar bij wie intra-arteriële trombectomie niet mogelijk blijkt. Hierbij worden dezelfde indicaties, dosering en werkwijze aangehouden als voor volwassenen. Analooq aan de huidige inzichten over acute behandel-

opties bij volwassenen, kan bij kinderen met een vastgestelde ipsilaterale proximale embolische occlusie, zonder contra-indicaties, in overleg met de interventieradioloog endovasculaire behandeling overwogen worden. Een recente retrospectieve studie beschreef de ervaringen bij 73 kinderen die in 27 centra endovasculaire rekanalisatiebehandeling ondergingen; de behandeling leek veilig en effectief.⁴³ Op basis van deze resultaten kan mechanische trombectomie een optie zijn bij kinderen met een embolische occlusie van de grotere voorste of achterste circulatiearteriën, die zich tijdig presenteren (met een nog onbekend maximuminterval), en waarbij een primaire arteriopathie (vasculitis of dissectie) minder waarschijnlijk is. In de praktijk zal het vaak gaan om kinderen met een cardiale emboliebron die in aansluiting op een cardiologische behandeling tijdens opname een infarct ontwikkelen.⁴⁴

Ter secundaire preventie wordt wereldwijd aan de meeste kinderen met een arterieel herseninfarct trombo-cytenaggregatieremming voorgeschreven. Goed bewijs voor de keuze en dosering van het middel ontbreekt. Eerdere richtlijnen adviseerden aspirine (2-5 mg/kg per dag),^{17,45} in de praktijk wordt dan wel een minimum van 20 mg en maximum van 100 mg aangehouden. In geval van een cardiale emboliebron of protrombotische aandoening dient overleg plaats te vinden met een kindercardioloog of hemostasearts ten aanzien van anti-stolling. In het verleden werd in dezelfde richtlijnen geadviseerd om kinderen met een dissectie tijdelijk te behandelen met antistolling.^{17,45} Dit beleid is volgend op het bewijs bij volwassenen inmiddels verlaten, deze patiënten worden ook met aspirine behandeld. Bij sikkelcelziekte is overtuigend aangetoond dat herhaalde bloedtransfusies om het HbS met 30% te verlagen effectief zijn als primaire en secundaire preventie.⁴⁶ Kinderen met moyamoya krijgen als secundaire preventie aspirine en het advies 125% van de aanbevolen dagelijkse vochtintake in te nemen. Zij worden verwezen naar een centrum waar ervaring bestaat met directe (bypass) en indirecte neovascularisatie-bevorderende neurochirurgie, zoals het UMC Utrecht.

Over de waarde van corticosteroïden en antivirale medicatie bij TCA en varianten bestaat geen consensus en ontbreekt wetenschappelijk bewijs. Een internationale *trial* beoogt aan te tonen of een kortdurende corticosteroïdbehandeling, naast aspirine, zinvol is bij een infarct ten gevolge van TCA. Wij zijn geneigd om bij kinderen met TCA die na presentatie een doorgaande progressie van symptomen laten zien, of een vroege recidief-TIA of -infarct hebben, gedurende een week te behandelen met prednison. Als er een recente waterpokkeninfectie was

en de liquor toont een pleiocytose of positieve PCR op VZV, dan wordt vaak behandeld met aciclovir. Uiteraard worden kinderen met een bewezen PACNS of een andere vorm van vasculitis behandeld met immunosuppressieve medicatie, waarvan de aard en duur in samenspraak met de kinderimmunoloog moeten worden bepaald.^{20,47}

In deze bijdrage is het herseninfarct op de neonatale leeftijd overigens buiten beschouwing gelaten, meer informatie hierover is te vinden in de Richtlijn Perinatale Stroke.⁴⁸

Conclusie

De belangrijkste oorzaken van een arterieel herseninfarct bij kinderen zijn arteriopathieën, die overwegend niet-atherosclerotisch, unilateraal en niet progressief zijn, in het bijzonder transiënte cerebrale arteriopathie. Daarnaast worden cardio-embolische en protrombotische oorzaken en risicofactoren gevonden. Voor de behandeling en secundaire preventie bestaat nog weinig wetenschappelijk bewijs. Geadviseerd wordt om al vroeg overleg te hebben met een kinderneuroloog over de differentiële diagnose, het aanvullend onderzoek, acute behandel mogelijkheden en secundaire preventie.

Literatuur

14. MacKay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. *Ann Neurol* 2011;69(1):130-40.
24. Braun KPJ, Bulder MMM, Chabrier S, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132:544-57.
36. Munot P, Crow YJ, Ganesan V. Paediatric stroke: Genetic insights into disease mechanisms and treatment targets. *Lancet Neurology* 2011;10:264-74.
40. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke* 2019;50(3):e51-e96.
43. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, et al. Feasibility, safety, and outcome of endovascular recanalization in childhood stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol* 2020;77(1):25-34.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.imago-nascholing.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.