

Riktlinjer för omhändertagande vid stroke hos barn efter nyföddhetsperioden



Arbetsgruppen för Stroke hos barn, Svensk Neuropediatrik förening,
Svenska Barnläkareföreningen

(Nuvarande medlemmar - Olof Rask, *Lund*, Gunilla Drake, *Göteborg*, Catrin Furuhjelm, *Linköping*, Tony Frisk, Pernilla Grillner, *Stockholm*, Staffan Lundberg, *Uppsala*, Niklas Timby, *Umeå*)

Synpunkter och kompetens har inhämtats från neuroradiologer, neurointerventionister, neurokirurger samt koagulationsspecialister från respektive centra under arbetet med riktlinjerna.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

A. AKUT DEL	Sid
1. Inledning: definition, symptom, riskfaktorer	2
2. Akut handläggning – algoritm	3
3. Akut radiologisk utredning	4
4. Etiologisk utredning	4
5. Ischemisk stroke – utredning och behandling	5
6. Cerebral sinovenös trombos – utredning och behandling	8
7. Hemorragisk stroke – utredning och behandling	9
B. KOMPLETTERANDE DEL SAMT HANDLÄGGNING EFTER AKUTSKEDET	
8. Riskfaktorer och associerade tillstånd	10
9. Differentialdiagnoser ('stroke mimics')	11
10. Läkemedelsbehandling vid stroke	12
11. Medicinsk uppföljning och rehabilitering	15
12. Prognos	16
13. Referenser	17
C. BILAGOR	
Bilaga 1: Provtagningsanvisningar	18
Bilaga 2: Metabolt stroke	20
Bilaga 3: CNS-Vaskuliter	22
Bilaga 4: Förkortningar	26
Bilaga 5: Pediatrik GCS-skala samt övervakningsblad	27
Bilaga 6: Telefonlista för lokala kontaktuppgifter	29

För registrering i nationellt kvalitetsregister Barnriksstroke: www.barnriksstroke.se



Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

A. AKUT DEL

1. INLEDNING: DEFINITION, SYMPTOM OCH RISKFAKTORER

Stroke är ett samlingsnamn för blodpropp eller blödning i hjärnan, vilket drabbar uppskattningsvis ett hundratal barn varje år i Sverige. Barn med stroke kan, precis som vuxna, vara aktuella för akut behandling (endovaskulär intervention, trombolys, kirurgi).

Dessa riktlinjer baseras på internationella 'guidelines' för pediatrik stroke, studier hos vuxna och delvis från barn, samt svenska erfarenheter, men kontrollerade studier av behandling av barn saknas.

- **Handläggning måste ske med högsta prioritet!**
- **Rådgör tidigt med bakjour och/eller barnneurolog - "Time is Brain"!**
- **Ischemisk** stroke (ca 50 % av fallen hos barn) avser antingen arteriell ischemisk stroke (AIS) eller cerebral sinovenös trombos (CSVT) i hjärnans sinus eller kortikala vener.
- **Hemorragisk** stroke (ca 50 % av fallen hos barn) avser en spontan, icke-traumatisk intraparenkymal, intraventrikulär eller subarachnoidal blödning.

SYMPTOM som är vanliga vid stroke hos barn och ungdom:

Bortfallssymptom	Akut hemipares Akut kranialnervspares(er) Akut synfältsbortfall Nyttillkomna tal/språksvårigheter
Ospecifika symptom	Akut balansstörning, yrsel, ataxi Sänkt medvetande, koma Akut svår huvudvärk Generella eller fokala anfall, speciellt hos små barn

- *Symptomen kan ofta vara mer ospecifika och diffusa hos de mindre barnen och vid sinovenös trombos*
- **Symptomen kan fluktuera!** Regress av symptom, sk transitorisk ischemisk attack (TIA), kan i barndomen vara eller utvecklas till en manifest stroke!

RISKGRUPPPER:

Patofysiologin vid stroke innebär en störning av *blodflöde, kärlendotel* eller *koagulation*. En ökad strokerisk finns bl a hos barn med känd **hjärtsjukdom** eller annan cirkulationspåverkan (såsom dehydrering), barn med olika former av **vaskulopatier**, och barn med kända **koagulationsdefekter** eller positiv hereditet.

Aktuell eller föregående infektion (speciellt varicella zoster), läkemedelsbehandling (t ex steroider, L-asparaginas, p-piller) eller trauma/kirurgi är exempel på utlösande faktorer. (Se även lista över risk faktorer, del B sid 10).

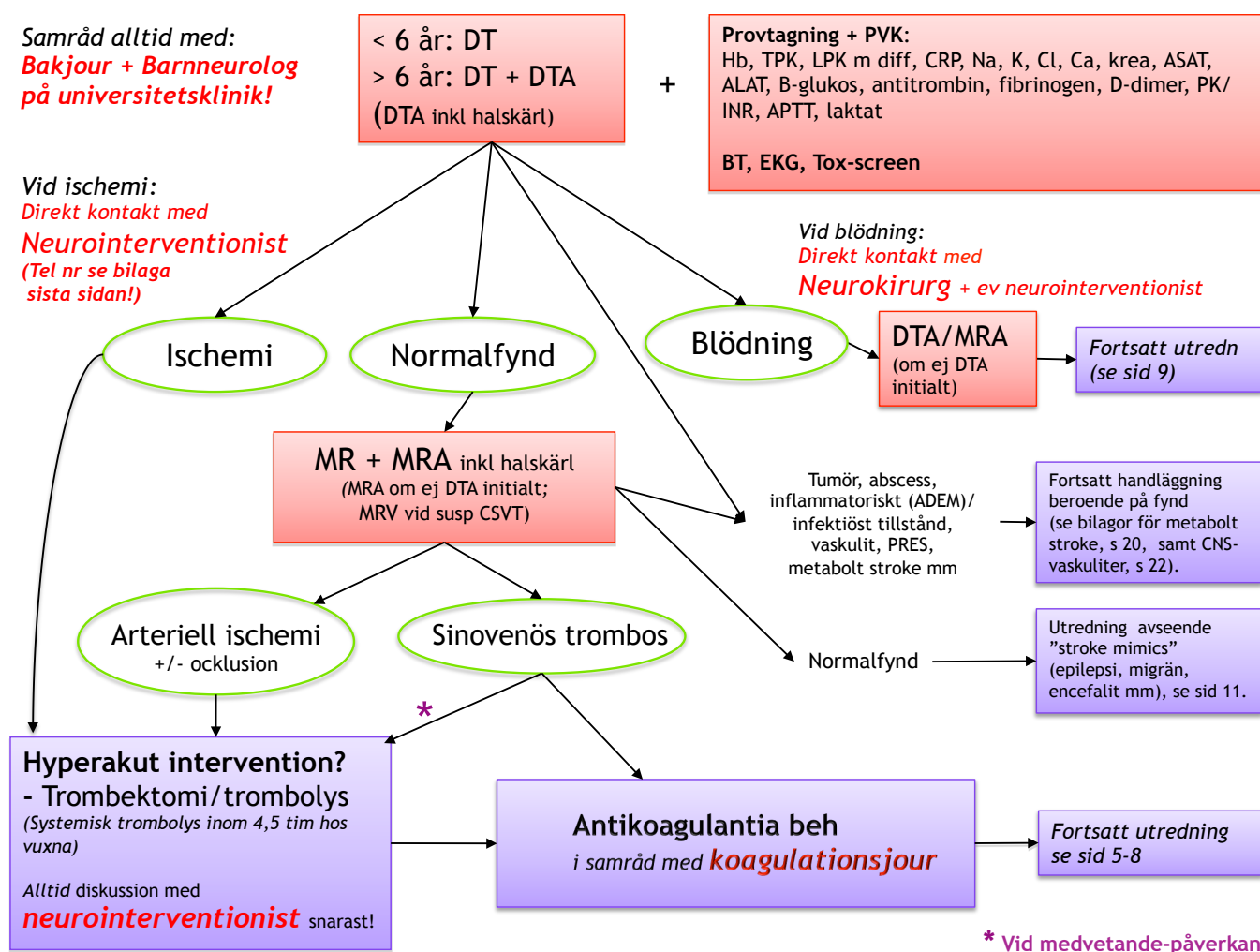
- **Vid känd sickle-cell anemi hänvisas till separat vårdprogram**
(<http://www.blf.net/onko/page4/page29/page29.html>)

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

2. AKUT HANDLÄGGNING AV MISSTÄNKT STROKE HOS BARN - ALGORITM

Gäller **barn > 1 månads ålder** och beskriver den **akuta utredning** som bör drivas de första timmarna från symptomdebut, dvs även **jourtid!** Överväg tidigt transport till universitetsklinik!

- **Patientansvarig läkare följer patienten till röntgenavdelning för kontinuerlig bedömning av status och förlopp som underlag för ställningstagande till behandling och ev kompletterande neuroradiologisk utredning.**



FÖRKORTNINGAR:

ADEM - Akut disseminerad encefalomyelit, **DT** - Datortomografi, **DTA** - Datortomografi med angiografi, **ICP** - Intrakraniellt tryck, **MR** - Magnetresonans tomografi, **MRA** - Magnetresonans tomografi med angiografi, **MRV** - Magnetresonans tomografi med venografi, **PRES** - Posterior reversibel (leuko)encephalopathy syndrom, **CSVT** - Cerebral sinovenös trombos, sinustrombos

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

3. AKUT RADIOLOGISK UTREDNING

- **DT** rekommenderas som **första undersökning** för barn i alla åldrar; **DT med DT angio (DTA)** från och med **6 års ålder**, samt vid stark misstanke om dissektion även i lägre ålder. DTA ger högre stråldos och restriktion rekommenderas därför för de minsta barnen. DT med perfusion kan enl riktlinjer för vuxna vara aktuellt för de äldsta barnen (>16 år) inför ev systemisk trombolys.
- **MR** kan utgöra första undersökning, **om omedelbart tillgänglig**. Den bör då genomföras med anpassade korta program och **får inte fördröja** ställningstagande till intervention.
- Vid **normal DT** där **konklusiv kärlundersökning saknas**, bör man efter ny klinisk bedömning **omedelbart gå vidare med MR** (inkl diffusionssekvenser och MRA) pga högre känslighet för ischemi, om nödvändigt för ställningstagande till hyperakut intervention. Vid normal DT angio finns ej indikation för akut trombolys, men fyndet utesluter inte stroke-diagnos eller annan akut behandlingskrävande åkomma. Den kliniska bilden avgör skyndsamheten i fortsatt akut utredning.
- Vid **hemorragisk stroke** bör utredningen efter diskussion med neurokirurg **kompletteras med DTA eller MRA** för ställningstagande till akut kirurgi eller kärlintervention.
- Misstänkt **cerebral sinovenös trombos** utreds i första hand med **MRV (MR venografi)**.

Tillgång till MR, med eller utan narkos, är varierande men ofta begränsad, särskilt jourtid. Detta är inte skäl nog att avstå från att driva diagnostiken vidare. Syftet med dessa riktlinjer är bland annat att ge stöd för att barn med stroke-liknande insjuknande bör prioriteras för akut handläggning, vilket visat sig för vuxna patienter avsevärt kunna förbättra prognosen.

Rutiner för tillämpning av riktlinjerna bör arbetas fram lokalt.

4. ETIOLOGISK UTREDNING

Ofta föreligger en **kombination av orsaksfaktorer**, vilket kan påverka eventuell etiologisk behandling samt risken för recidiv. En **omfattande utredning** bör därför ske av **alla barn** med stroke, men givetvis anpassas till känd underliggande sjukdom eller misstanke om specifikt tillstånd. Se även avsnittet om **Riskfaktorer, sid 10**. Etiologisk orsak eller riskfaktor kan dock inte alltid påvisas.

Anamnes och **status** bör riktas mot bedömning av riskfaktorer och inkludera **hereditet för koagulationsrubbnings, inflammatoriska** och andra **systemsjukdomar**. Även bedömning av barnets utvecklingsnivå bör ingå.

Utredningen skiljer sig mellan ischemisk resp hemorragisk stroke, vilket beskrivs nedan.

5. ARTERIELL ISCHEMISK STROKE - ETIOLOGISK UTREDNING OCH BEHANDLING

UTREDNING:

- **Anamnes** (inkl hereditet) och **status**
- **Akutprover + radiologisk** utredning enligt algoritm sid 3.
- **Fortsatt utredning görs i lugnt skede efter radiologisk utredning och ställningstagande till behandling!**
- **Blodprovstagning** (för **alla** barn med konstaterat ischemiskt stroke!):

Trombofiliutredning		Infektionsutredning	Inflammationsmarkörer
Protein C (enz)	Protrombin(G20210A)	B-odling	SR
Protein S -fritt	FV Leiden (G1691A)	Serologier/PCR:	RF
Antitrombin	MTHFR (677C-T)	(varicella, HSV, HHV6,	ANA
FVIII	Homocystein	EBV, enterovirus,	ANCA
Lipoprotein (a)	Lupus antikoagulans	adenovirus, hepatit, HIV,	SAA
	Antikardiolipin-ak	mycoplasma, borrelia mfl)	ACE
	Hb-fraktionering		

Se även Bilaga 1: Provtagningsanvisningar sid 18.

Kompletterande provtagning och utredning avseende alternativ etiologi:

Tox-screen (ex kokain, ecstasy, anabola steroider), farmakologiska orsaker, metabol sjukdom (ex Fabry, mitokondriell sjukdom), samt andra genetiska tillstånd (ex CADASIL).

Andra kompletterande koagulationsmarkörer:

Efter diskussion med koagulationsexpert ev analys ADAMTS 13 (vid bl a TTP).

- **Likvorprov:**
Tryckmätning, celler, laktat, albumin, glukoskvot, proteinfraktioner, bakt odl, virus PCR (VZV, HSV 1 och 2, enterovirus, adenovirus) + extra rör. *Beakta kontraindikationer!*
- **Hjärteko** - frågeställning embolikälla/hö-vä shunt (med sk "bubbel-test" samt **överväg transesofagal undersökning (TEE)** som har högre sensitivitet). Slutning av påvisad hö-vä shunt (förmaksseptumdefekt, PFO) kan övervägas i selekterade fall.
- **Rtg Cor-Pulm**
- **Rtg Halsrygg** vid vertebralis dissektion; instabilitet? anomali? ligamentförkalkning?
- Ev *UL Halskärl*, om ej DTA el MRA av halskärl
- Ev *UL buk/njurar* – vid misstanke om associerad njursjukdom, polycystnjurar
- **Vid misstänkt angiopati/vaskulit vg se Bilaga 3: CNS vaskuliter, sid 22.**

BEHANDLING: I samråd med neurointerventionist och koagulationskonsult (se tel-lista)!

1. Optimera cerebral perfusion - Sträva efter att återställa/bevara cerebrala cirkulationen och energitransporten till hjärnan.

- Överväg **selektiv kateterledd trombektomi eller intraarteriell trombolys (ev systemisk) 0-24 timmar** från symtomdebut - ges i selekterade fall!
- Förhindra påbyggnad av trombos - Ge **antikoagulation** (LMH/heparin) el i andra hand **trombocythämning** (ASA) tills dissektion och embolisk sjukdom uteslutits. Heparin kan lättast reverseras och kan ges i väntan på ställningstagande till intervention.
(För dosering se "Koagulationsläkemedel" sid 13-14)

- **Blodtryck** (målvärde - för åldern **övre normalgränsen**, överbehandla inte hypertoni)
- Upprätthåll blodvolymen med **intravenös isoton vätsketillförsel**
- **Undvik lägesvariationer** i perfusionen (håll sängens **huvudände** höjd **max 20-30°**)
- Ge **andningsstöd** och **syrgas v b**
- **Korrigerade anemi** (optimalt Hb för god cerebral perfusion ca **100-120 g/l**)

2. Neuroprotektion - Sträva efter att begränsa infarktens omfattning.

- Behandla feber, sikta mot **normotemperatur**: (<37,5°)
- Kontrollera blodglukosnivå: sikta mot **normoglukemi** (5 -10 mmol/l accepterat intervall).
- Leta efter och behandla **epileptiska anfall** för att minska energiåtgång.
- Förebygg komplikationer (exv trombosprofylax, motverka aspiration)

(Hypotermibehandling eller farmakologisk neuroprotektion, är för närvarande inte klinisk praxis annat än inom ramen för studier.)

3. Rehabilitering - Optimera förutsättningarna för läkning & plasticitet.

- Starta **rehabiliteringen** tidigt, d v s **redan på akutvårdsavdelningen** (sjukgymnast, arbetsterapeut, logoped, kurator). Remiss till ögonläkare.
- Aggressiv approach - "Tid är hjärna" gäller även för rehabilitering, plasticitet är aktivitetsberoende
- Den kanske största morbiditeten efter stroke är neurokognitiv & psykosocial – se till hela barnet, dess familj, vänner, skola – pediatrikt hjärnskadeteam inkopplas under vårdtiden.

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

4. Sekundär prevention - Förebygg återfall.

Trombocyttaggregationshämmande läkemedel (ASA 1–5 mg/kg/dag)* används vid:

- Idiopatisk stroke (ingen riskfaktor påvisad efter utredning)
- Cerebral arteriopati / låggradiga stenoser
- Medfödd hjärtsjukdom (utan hjärtsvikt eller trombos)
- Protrombotiska tillstånd (trombofili)

Antikoagulation* används vid:

- Dissektion av halsartärer, extrakraniala cerebrala artärer (OBS - intracerebral dissektion är associerad med ökad risk för SAH; akut endovaskulär behandling istället aktuell)
- Kardiell trombotisering eller svårare hjärtfel (i Sverige används primärprofylax med Waran vid kraftigt nedsatt vä kammar kontraktilitet, cyanos el 6 mån efter Gortex-graft)
- Stroke eller TIA trots behandling med trombocythämmare
- Höggradig stenosis av cerebrala artärer
- Svårare protrombotiska tillstånd (kombinerad trombofili eller ärftlig antitrombinbrist)

* (För dosering av koagulationsläkemedel se sid 13-14)

MONITORERING:

- **Vården de första dygnet skall ske på avdelning med möjlighet till intensiv övervakning BIVA/IVA/NIVA eller barnneurologisk vårdavdelning vid regionssjukhus!**

Kontroller: Dag 1: x12, Dag 2: x6, Dag 3: x4, eller mer frekvent vb.

GCS (pediatrisk) + Neurologiskt status (fontanell, pupiller, motorik arm och ben - använd övervakningsblad, se bilaga 5), BT, Puls, Saturation (>95%), B-Glu (5-10mmol/l). Temp.

PedNIHSS är en skattningsskala validerad för barn och användbar för att följa symtom och utvärdera behandling se separat dokument (<http://snpf.barnlakarforeningen.se/vardprogram-2/>).

CFM/EEG-monitorering första dygnet (om möjligt).

Radiologisk kontroll bör övervägas under första dygnet, särskilt vid *sjunkande GCS (≥ 2 poäng), stigande BT, försämrad neurologi*.

Tidpunkt och modalitet anpassas till den kliniska utvecklingen, given behandling, och initiala radiologiska fynd. Risk finns för utveckling av cerebralt ödem, speciellt vid stora media- och cerebellära infarkter, som kan ge livshotande inklämning och fordra neurokirurgisk intervention (utrymning/hemikraniectomi).

6. CEREBRAL SINOVENÖS TROMBOS (CSVT) – UTREDNING OCH BEHANDLING

UTREDNING:

- **Anamnes** (inkl hereditet) och **status inkl ÖNH-status**
- **Akutprover + radiologisk** utredning enl algoritm sid 3.
- **Utredningsprover** - se avsnitt 5. Arteriell Ischemisk stroke.
- Vid tecken på spridd tromboembolism - utredning av hjärta, lunga och vensystem.

BEHANDLING: *I samråd med neurointerventionist och koagulationskonsult (se tel-lista)!*

- Beredskap för överföring till sjukhus med möjlighet till neurointervention

- **Systemisk antikoagulation (LMH/heparin) startas** för att motverka påbyggnad av trombos och förbättra förutsättningar för rekanalisering (OBS! att blödning vid sinus trombos ej utgör kontraindikation!)
(För dosering se "Koagulationsläkemedel" sid 13-14).
- Överväg selektiv **kateterledd trombolys** (ev systemisk) eller **trombektomi**, vid **medvetandepåverkan/tecken på ökat ICP eller annan klinisk försämring trots pågående antikoagulation**. Dessa tekniker är för närvarande under stark utveckling och kan genomföras på universitetssjukhus.

- Neurokirurgisk intervention är numer sällan indicerad: dekompression med kraniotomi kan vara livräddande vid stor infarkt eller hematom som leder till kraftigt ökat ICP.
- Efter det akuta skedet rekommenderas fortsatt antikoagulation (LMH eller Waran) i 3-6 månader, behandlingstiden bestäms individuellt beaktande ev kvarstående riskfaktorer och grad av rekanalisering vid kontroll-MR/MRV, som rekommenderas efter 3 mån.

Avseende övrig **behandling, neuroprotektion och rehabilitering** se avsnitt 5, Arteriell Ischemisk stroke.

MONITORERING:

- *Vård första dygnet skall ske på **avd med möjlighet till intensiv övervakning BIVA/IVA/NIVA eller neuropediatrik avdelning vid regionssjukhus med närhet till neurokirurgisk och interventionell kompetens.***

Kontroller: Dag 1: x12, Dag 2: x6, Dag 3: x4, eller mer frekvent vb.

GCS (pediatrisk) + Neurologiskt status (fontanell, pupiller, motorik arm och ben - använd övervakningsblad, se förslag i bilaga), BT, Puls, Saturation (>95%), B-Glu, (5-10mmol/l), Temp.

CFM/EEG-monitorering första dygnet (om möjligt).

Radiologisk kontroll bör övervägas under första dygnet, särskilt *vid sjunkande GCS (≥ 2 poäng), stigande BT, försämrade neurologi*. Görs under beredskap för interventionell behandling enligt ovan. Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

7. HEMORRHAGISK STROKE - ETIOLOGISK UTREDNING OCH BEHANDLING

UTREDNING:

- **Anamnes** (inkl hereditet; 50 % av hemofilpatienter har dock neg hereditet) och **status**
- **Blodprovstagnig** - bör genomföras innan ev beh ges! Akutprover enl algoritm sid 3.

Blödningsutredning		
Faktor VIII (akut om möjligt)	faktor XIII	vWF- antigen
faktor IX	faktor VII	vWF-aktivitet (RCoF el GP1b)

Vid provavvikelse kontakta alltid koagulationsjour! *Se även Bilaga 1: Provtagningsanv sid 18.*

- **Radiologisk utredning efter akutskedet:**

MR + MRA samt ev konventionell angiografi planeras i konvalescensfasen för att kartlägga kärlmissbildning/blödningskälla, inför ställningstagande till behandling av ev kärlanomali. Samråd med/handläggs av neurokirurg!

BEHANDLING: I samråd med neurokirurg, neurointerventionist, koagulationsjour (se tel-lista)!

➤ Ställningstagande till **tryckavlastande åtgärd och monitorering av intrakraniellt tryck (ICP)** alternativt hyperakut åtgärd med **endovaskulär intervention**

➤ **Överväg läkemedelsbehandling vid pågående blödning/påvisad koagulopati.**

Vid oklar blödning:

- Plasma
- Tranexamsyra (Cyklokapron)
- Ev Trombocyt koncentrat

Efter diskussion med koagulationsjour kan behandling exempelvis ges med:

- rFaktorVIIa (Novoseven)
- Protrombinkomplekxkoncentrat (Ocplex och Confidex)
- K-vitamin (Konakion)
- Andra koagulationsläkemedel, exv faktorkoncentrat, fibrinogen.

(För dosering se kapitel 10. Koagulationsläkemedel vid stroke, sid 14).

MONITORERING:

- Vård första dygnet skall ske på **BIVA/IVA/NIVA eller neuropediatrik avdelning med närhet till neurokirurgisk kompetens.**

Kontroller: Initialt var 15:e min, därefter glesare utifrån klinik.

GCS (pediatrisk) + Neurologiskt status (fontanell, pupiller, motorik arm och ben - använd övervakningsblad, se förslag i bilaga), BT, Puls, Saturation (>95%), B-Glu, (5-10 mmol/l) Temp.

CFM/EEG-monitorering första dygnet (om möjligt).

Radiologisk kontroll (DT) bör genomföras efter 6-12 tim, samt utifrån klinik (*sjunkande GCS \geq 2 poäng, stigande BT, försämrad neurologi*). Risk för utv av icke kommunicerande hydrocefalus.

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

B. KOMPLETTERANDE DEL OCH HANDLÄGGNING EFTER AKUTSKEDET

8. RISKFAKTORER OCH ASSOCIERADE TILLSTÅND

Arteriellt ischemisk stroke och Cerebral sinovenös trombos

(Modifierat efter Int Pediatric Stroke Study Group, 2011)

Hjärtsjukdom	Kärlförändringar	Protrombotiska tillstånd
Kongentialt hjärtfel inkl PFO Förvärvat hjärtfel Hjärtkirurgi/kateterisering ECMO Arrytmi	Fokal cerebral arteropati Arteriell dissektion Post varicellaarteropati Moyamoya Sickel cell arteropati Vaskulit Cerebrala AVM/Aneurysm Fabry's sjukdom	Förvärvat trombofili F V Leiden (G1691A) Prot S el C brist Protrombingenen (G20210A) Lipoprotein (a) MTHFR Antitrombin brist Hyperhomocysteinemi

Akuta systemsjd/tillstånd	Kroniska systemsjd/tillst	Kroniska cerebrala tillstånd
Sepsis/Meningit Dehydrering/shock/anoxi Gastroenterit Tonsillit/sinuit/mastoidit Lemierre's syndrom (septisk tromboflebit i v jugularis) Trauma mot huvud/hals Neurokirurgi Hemolytiskt uremiskt syndrom Hypernatremi Droger (kokain, amf, ergotamin)	Sickel cell anemi Anemi (Järnbrist, mfl) Reumatisk systemsjd (SLE mfl) Leukemi/Lymfom/Solid tumör L-asparaginas behandling Central venkateter P-piller, Kortisonbeh, Rökning Hypertoni/hyperlipidemi/DM I IBD (infl tarmsjukdom) Nefrotiskt syndrom ITP	Hjärntumör VP shunt Migrän MELAS/MERRF PHACES Sturge-Weber Syndrom Mb Down, Ehlers Danlos typ IV CDG

Hemorragisk stroke - icke traumatisk

Vaskulära orsaker	Systemsjukdomar/tillstånd
Arteriovenösa missbildningar (AVM) Cavernom Arteriella aneurysm* (*spontana el sekundära; hypertension, posttraumatiska, postinfektiösa, Sickel cell anemi, polycystisk njursjd, Alagilles syndrom, hereditär hemorragisk teleangiectasi, tuberös skleros, Ehlers Danlos typ IV, Marfans syndrom)	ITP, annan trombocytopeni, trombocytfunktionsdefekt Blödarsjuka samt von Willebrands- sjukdom Andra medfödda koagulationsfaktorbrister (faktor VII, faktor XIII, fibrinogen) Sickel cell anemi vid transfusion och steroidbeh Leukemi el annan cancer Droger (kokain, amfetamin) Leversjukdom

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

9. DIFFERENTIALDIAGNOSER ('Stroke mimics')

'Stroke mimics' är tillstånd med stroke-liknande insjuknande, där man radiologiskt påvisar normalfynd eller annan etiologi än vaskulärt orsakad parenkymkada.

Exempel på sådana är:

- Tumör
- Cerebral infektion (abscess, encefalit, meningit, empyem)
- Subduralhematom
- Traumatisk intracerebral blödning/misshandel
- Inflammatoriskt tillstånd (ADEM, MS)
- Metabolt stroke*
- Epileptiskt anfall med postiktal Todd's pares (OBS! Kan vara manifest infarkt)
- Migrän med aura, särskilt hemiplegisk migrän (OBS! migrän med aura/hemiplegisk migrän är också en riskfaktor för stroke)
- PRES (Posterior reversible (leuko) encephalopathy syndrome)
- 'Alternating hemiplegia in childhood' (ovanligt tillstånd debuterande under första levnadsåret med paroxysmal sid-alternerande hemiplegi och alltid associerat med andra neurologiska symptom såsom dystoni, ögonmotorik avvikelser, epilepsi, autonoma symptom)
- Intoxikation

***) För utredning av metabolt stroke se Bilaga 2, sid 20**

10. KOAGULATIONSLÄKEMEDEL VID STROKE

A. HYPERAKUT BEHANDLING VID ISCHEMISKT STROKE

Endovaskulär intervention, trombolys

Intravenös trombolys rekommenderas för behandling av AIS hos vuxna patienter utan kontraindikationer inom 4,5 timmar efter symptomdebut. Avgörande för förbättrad prognos är tid till behandling och rekanalisering. Tidsintervallet kan utsträckas beroende på infarktens lokalisering och allvarlighetsgrad (basilarisockklusion har längre tidsfönster).

Möjlighet till **intraarteriell trombolys** på interventionella neuroradiologiska centra liksom **endovaskulära metoder, trombektomi och/eller superselektiv trombolys**, är behandlingsalternativ som förlängt den bortre tidsgränsen ytterligare.

Vid intravenös trombolys av vuxna patienter ges 0,9 mg/kg rt-PA (Actilyse®) (10 % som iv bolus och återstoden som iv infusion under 1 timme).

Säkerhets- och effektdata saknas i stor utsträckning fortfarande för hyperakut behandling av barn och ungdomar med AIS. Fallrapporter av framgångsrik trombolysbehandling finns publicerade och god erfarenhet av endovaskulär interventionell behandling av barn med stroke finns på flera av våra universitetssjukhus. Den optimala dosen av rt-PA kan teoretiskt förväntas vara annorlunda än för vuxna, då barn har en annorlunda hemostas med bl a lägre egen fibrinolytisk aktivitet.

En nordamerikansk prospektiv studie av barn med AIS har nyligen avslutats då denna inte rekryterade tillräckligt antal patienter inom stipulerad tid (*TIPS - Thrombolysis in Pediatric Stroke*). Inom protokollet för denna studie rekommenderades behandling med iv trombolys i intervallet 0,6 mg/kg till 1,0 mg/kg till barn i åldrar 2-18 år. Vid 3-6 timmar efter symptomdebut gavs istället intraarteriell trombolys. Fortsatta studier är nu nödvändiga för att kunna ge bättre rekommendationer avseende denna typ av behandling, tills vidare bör sådan enbart ges i utvalda fall vid centra med särskild specialistkompetens om stroke hos barn. Potentiella kandidater för endovaskulär intervention skulle kunna vara pediatrika patienter med stor intrakraniell artäroklusion.

Vid sinustrombos kan i enstaka fall med progredierande symptom trombolytisk eller endovaskulär interventionell behandling bli aktuell. Tidsfönstret är då betydligt längre än vid AIS (dagar).

Kontraindikation för trombolys föreligger vid ökad blödningsrisk såsom: mindre än tio dygn sedan större operation eller blödning, mindre än tre dygn sedan invasivt ingrepp, mindre än 2 dygn sedan kramper (om ej sekundärt till stroke), sepsis, pågående blödning, trombocytopeni.

B. ANTIKOAGULATION

Lågmolekylärt heparin (LMH), Heparin, Waran (ytterligare läkemedel f n under utveckling)

Behandling med LMH är förstahandsalternativ vid akutbehandling av AIS tills dissektion eller kardioembolikälla har uteslutits och som fortsatt prevention vid vissa tillstånd (se sid 7), samt vid cerebral sinovenös trombos (se sid 8).

LMH har stabilare farmakokinetik och kräver mindre monitorering jämfört med heparin, men effekten kan inte lika enkelt reverseras. Heparin kan därför vara ett alternativ i akutskedet.

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

Lågmolekylärt heparin

Till barn äldre än 2 månader rekommenderas initialt behandlingsdos av LMH *1 mg/kg subkutant två gånger dagligen av enoxaparin (Klexane®) alternativt 100 E/kg subkutant två gånger dagligen av dalteparin (Fragmin®)*. Små barn har ett ökat dosbehov/kg, samråd därför vid behov med koagulationsläkare.

Som mått på LMH-nivå kontrolleras anti-FXa 3 timmar efter den 3e eller 4e dosen, målvärde 0,5-1,0. Kontroll bör göras av antitrombinnivå (LMH verkar genom bindning till AT), trombocytantal (låg risk för heparin inducerad trombocytopeni, HIT) och kreatininnivå (LMH utsöndras renalt). *Efter 4-8 veckor kan dosen i många fall sänkas till ca 50-75% av behandlingsdosen med ett målvärde för anti-FXa mellan 0,25 - 0,5.*

Heparin

Heparin ges som kontinuerlig intravenös infusion. Behandlingen styrs med hjälp av APTT, som målvärde eftersträvas 2-3 ggr förlängning av APT-tiden. Olika doseringsscheman finns, förslagsvis ges *bolusdos 75 E/kg under 10 minuter, sedan start av infusion 28 E/kg/timme (< 1år) eller 20 E/kg/timme (> 1år)*. Kontroll bör göras av antitrombinnivå (heparin verkar genom bindning till antitrombin) och av trombocytantal (risk för heparin inducerad trombocytopeni, HIT).

Waran

Waran kan ges som profylax peroralt efter den initiala behandlingen med LMH (eller heparin). Det är ofta svårinställt hos små barn pga interaktion med kost och läkemedel och kräver monitorering med regelbundna blodprovskontroller av PK/INR. Under insättning skall behandlingen med LMH eller heparin fortsätta tills PK/INR ligger stabilt mellan 2-3.

Behandlingen sköts i samråd med koagulationsläkare. *Lämplig startdos är 0,2 mg/kg x 1, max 5 mg.*

C. TROMBOCYTHÄMMANDE BEHANDLING

Acetylsalicylsyra (ASA) används för att minska risken för recidiv och progress vid AIS. För närvarande rekommenderas ASA efter att dissektion eller kardioembolikälla har uteslutits, *dosen är 1 till 5 mg/kg/d*. Recidivrisken är högst de första veckorna och månaderna efter AIS men kvarstår i flera år. Behandlingen rekommenderas därför pågå under minst 2 års tid, den högre dosen användes lämpligen initialt för att efterhand kunna sänkas något.

Acetylsalicylsyra har kopplats till Reyes syndrom vid doser > 20 mg/kg. Ingen koppling har rapporterats vid användning som strokeprofylax. Eftersom det också finns en koppling mellan Reyes syndrom och varicella/influenza kan vaccinering övervägas.

Clopidogrel (Plavix) är ett alternativt medel för trombocythämning som kan användas vid överkänslighet mot ASA, eller vid recidiv trots ASA-behandling (alternativt ges systemisk antikoagulation). *Dosering efter diskussion med koagulationsläkare (se tel-lista sista sidan).*

D. KOAGULATIONS-LÄKEMEDEL VID HEMORRHAGISK STROKE

Flera olika läkemedel kan bli aktuella för behandling vid hemorragisk stroke men val av läkemedel beror på bakomliggande orsak till blödningen. I många fall behöver inga läkemedel ges. Kontakta koagulationsläkare för diskussion (se tel-lista sista sidan).

Plasma

Plasma innehåller bland annat koagulationsfaktorer och kan ges akut vid oklar blödningsorsak. (I de fall där utredning visar brist på specifik koagulationsfaktor rekommenderas behandling med specifika faktorkoncentrat mm).

Dos: 15 ml/kg intravenöst (10-20 ml/kg och eventuellt högre dos, betänk volymen).

Tranexamsyra (Cyklokapron)

Tranexamsyra är en fibrinolys-hämmare, dvs det bildade koaglet bryts ner långsammare. Skall ej ges till patient med hematuri och med stor försiktighet till prematura eller nyfödda.

Dos: 10 mg/kg intravenöst x3 (alternativt 20 mg/kg peroralt x3).

Trombocytkoncentrat

Följ lokala rekommendationer.

Dosförslag: 5-10 ml/kg intravenöst

Faktorkoncentrat och andra koagulationsläkemedel:

- Olika preparat finns, till exempel innehåller **Haemate** både von Willebrandfaktorn och faktor VIII. Andra faktorkoncentrat innehåller enbart faktor VIII eller faktor IX.
- **Novoseven** innehåller aktiverad faktor VII och är ett sk by-pass preparat. Novoseven stoppar blödningen genom förbigå flera steg i koagulationskaskaden och stimulera till koagelbildning.
- **Ocplex** och **Confidex** innehåller K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt protein S och protein C. Det kan exempelvis användas vid brist av någon dessa koagulationsfaktorer samt vid leversjukdom.
- **Konakion**
Ges vid blödning p.g.a. låga nivåer av K-vitaminberoende koagulationsfaktorer, t.ex. som följd av behandling med anti-vitamin-K-läkemedel (waran) eller vid leversjukdom.
Dosförslag: Beroende på patientstorlek 2-5 mg Konakion i.v./ p.o. Denna dos medför kvarstående waranresistens under en tid.
- **Riastap** innehåller fibrinogen. Det kan ges vid fibrinogenbrist eller vid konsumtion av fibrinogen.

11. MEDICINSK UPPFÖLJNING, REHABILITERING och HABILITERING

Medicinska och radiologiska kontroller

Efter den akuta fasen i slutenvård bör patienterna följas för kontroll av ev koagulations-/trombocythämmande behandling, samt annan behandling såsom antiepileptika, parallellt med rehabiliteringsinsatser. Klinisk uppföljning bör förslagsvis ske vid 3 och 12 mån, för bedömning av fortsatt rehabiliteringsbehov och bör fortgå under flera år (minst 5 år). Uppföljande radiologisk kontroll med MR bör utföras vid tidpunkter som anpassas till etiologi och individualiseras, exempelvis efter 3 mån, 1 år samt 5 år. Efter interventionell behandling bör komplettering med angiografisk (MRA/DTA) undersökning göras.

Rehabiliteringsinsatser

Hög förekomst av resttillstånd (se nedan) motiverar strukturerade, tidiga insatser av ett allsidigt sammansatt, erfaret team för rehabilitering av barn med förvärvade hjärnskador.

Neuropsykologisk, logopedisk, specialpedagogisk, arbetsterapeutisk och sjukgymnastisk bedömning och träning bör insättas tidigt, och sedan fortgå efter utskrivning under lång tid. Synfunktion måste bedömas av ögonläkare, då cerebral synfunktionsnedsättning är svårbedömd, och kan fordra rehabiliteringsinsats av synpedagog.

Anpassning och uppföljning av skolsituationen med hjälp av specialpedagog är väsentlig. Individualiserad funktionell målsättning för träningen, som fordrar barnets aktiva medverkan, anses ge bäst resultat. Beteendeavvikelser måste behandlas tidigt, språksvårigheter underskattas lätt.

12. PROG NOS

Prognos vid stroke hos barn påverkas av:

- Tidsfördröjning till behandling
- Storleken av hjärninfarkten/blödningen och ev. hjärnödemed med förhöjt ICP.
- Komplikationer, t.ex. blödning i infarkten vid ischemisk stroke eller CSVT.
- Barnets ålder - ju yngre barnet är desto svårare resttillstånd indikerar vissa studier.
- Grundsjukdom påverkar prognos och mortalitet.
- Mortalitet vid ischemisk stroke är 15-20 %, (varav hälften beror på stroke, hälften på grundsjukdom). Vid blödning är mortaliteten högre; 5-40 % och vid CSVT 3-16 %.

Svårigheter att värdera resttillstånd efter stroke p.g.a. att:

- Skadan drabbar ett barn i utveckling. Nyinlärning av kunskaper och ADL-funktioner kan påverkas varför långtidsuppföljning är viktig.
- Uppföljningsstudier av vuxna, som haft stroke som barn, saknas.

Vanliga resttillstånd hos barn efter stroke:

- Epilepsi hos 25-50% efter ischemisk stroke, de flesta anfall debuterar inom de första 14 dagarna. Bestående epilepsi ger sämre prognos för kognitiv utveckling.
- Motorisk funktion nedsatt hos upp till 90 %. Hemipares efter arteria cerebri media-infarkt, pyramidbanepåverkan, dystoni, ofta hemidystoni.
- Sensorisk påverkan kan ytterligare försämra handfunktionen.
- Synfältsdefekter kan vara svåra att upptäcka och diagnosticera.
- Tal och språk - påverkan efter 6 månader talar för bestående problem. Vanligt vid basala ganglie-skador.
- Kognition - ofta påverkan. Performance IK och visuell perception oftast mer sänkt än verbalt IK oavsett skadans sida. En kombination av kortikal och subkortikal skada ger en sämre prognos än var och en av dessa för sig.
- Beteendeavvikelser- koncentrationssvårigheter, uthållighetsproblem, ängslan, depression, ouppmärksamhet, apati och personlighetsförändringar som kan ge stora skolsvårigheter.

13. REFERENSER

Internationella 'guidelines':

1. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e737S–e801S
2. *Stroke* 2011; 42;1158-1192; Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association
3. American Heart Association (AHA) Scientific Statement on management of stroke in infants and Children (2008)
4. Royal College of Physicians (RCP) clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation in pediatric stroke (2004).

Urval av publikationer:

1. Stroke and Cerebrovascular Disease in Childhood, V Ganesan and F Kirkham (Eds.) 2011, John Wiley & Sons, 1st Ed. ICNA.
2. Arterial Ischemic Stroke Risk Factors: The International Pediatric Stroke Study, MT. Mackay, M Wiznitzer, SL Benedict, KJ Lee, GA deVeber, and V Ganesan, *Ann Neurol* 2011 (69) 130–140.
3. Paediatric stroke: genetic insights into disease mechanisms and treatment targets, P Munot, YJ Crow, V Ganesan, *Lancet Neurol* 2011 (10) 264–74.
4. Expert opinion on emerging drugs in childhood arterial ischemic stroke, J Ng & V Ganesan, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2011(16:2) 363-372.
5. Klinisk handläggning av venös tromboembolism. A Gottsäter och P Svensson (Ed) Studentlitteratur 2010, ISBN 978-91-44-05319-6
6. Thrombolysis in Acute Childhood Stroke: Design and Challenges of the Thrombolysis in Pediatric Stroke Clinical Trial Catherine Amlie-Lefond et al. *Neuroepidemiology* 2009;32: 279–286
7. Bowers KJ, Deveber GA, Ferriero DM, Roach ES, Vexler ZS, Maria BL. Cerebrovascular disease in children: recent advances in diagnosis and management. *Journal of Child Neurology* 2011;26:1074-1100.
8. Christerson S, Stromberg B. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatrica* 2010;99: 1641-1649.
9. Primary angiitis of the central nervous system in adults and children. Rodriguez-Pla A, Monach PA. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41: 47-62.

C. BILAGOR

BILAGA 1: BLODPROVSTAGNING

Allmänt: Provtagning skall ske enligt lokala föreskrifter. Generellt skall de mindre 0,9 ml och helst även 2 ml rören fyllas helt. 5 ml rören fylls åtminstone upp till markeringen, men om flera prover skall analyseras behöver röret fyllas helt, och eventuellt kan flera rör av samma typ behöva tas. Viktigt att vissa blodprover tas före eventuell behandling med plasma mm.

Heparin interagerar med APTT analysen och därför skall provet inte tas från hepariniserad infart. Hos patienter med centrala infarter kan provtagning i perifert kärl bli aktuell.

Koagulationsfaktorer: Tidig telefonkontakt med mottagande laboratorium behövs för att kontrollera vilka koagulationsfaktorer som kan analyseras och för att påskynda analysen. Akut faktor VIII kan endast analyseras på vissa laboratorier - vid behov akut transport till Karolinska, Sahlgrenska eller Lund, efter telefonkontakt.

Ytterligare information kan bla ses på www.karolinska.se, www.skane.se, www.vgregion.se,

AKUT PROVSTAGNING:

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
Blodstatus	EDTA	Lila	
Diff (celler)	EDTA	Lila	
CRP	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Natrium	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Kalium	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Klorid (Cl)	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Calcium	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Kreatinin	Li-Hep gel	Ljusgrön	
ASAT	Li-Hep gel	Ljusgrön	
ALAT	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Glukos	Na-fl+K-ox	Grå	
Antitrombin	Citrat	Blå	
Fibrinogen	Citrat	Blå	
D-dimer	Citrat	Blå	
PK/INR	Citrat	Blå	
APTT (APT-tid)	Citrat	Blå	1

AIS och CSV-T-UTREDNING:

TROMBOFILIUTREDNING

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
Faktor II 20210G-A	EDTA	Lila	2
Faktor V 1691G-A	EDTA	Lila	3
vWF:RCoF alt vWF:GPIb	Citrat	Blå	4
vWF:Ag	Citrat	Blå	5
Faktor VIII	Citrat	Blå	6
Protein S, fritt	Citrat	Blå	
Protein C (enz)	Citrat	Blå	
Lupus antikoagulans	Citrat	Blå	7
Antitrombin (enzFX)	Citrat	Blå	
Kardioplipin-ak (IgM)	Gelrör	Gul	
Kardioplipin/B2GP1 (IgG)	Gelrör	Gul	
Homocystein	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Lipoprotein(a)	Li-Hep gel	Ljusgrön	
DNA-MTHFR (MTHFR 677C-T)	EDTA	Lila	

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

INFEKTION

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
CMV	Gel	Gul	7
EBV	Gel	Gul	7
HHV-6	Gel	Gul	7
HIV	Gel	Gul	7
HSV	Gel	Gul	7
VZV	Gel	Gul	7
Adenovirus	EDTA	Lila	7
Borrelia	Gel	Gul	7
Enterovirus	Gel	Gul	7
Mycoplasma	Gel	Gul	7

INFLAMMATION/REUMATISKA/VASKULIT PROVER

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
ANA	Gelrör	Gul	
ANCA	Gelrör	Gul	
Reumatoid Faktor	Gelrör	Gul	
ACE	Gelrör	Gul	
Kolesterol	Li-Hep gel	Ljusgrön	
Triglycerid	Li-Hep gel	Ljusgrön	
SAA (Amyloid A)	Li-Hep gel	Ljusgrön	
SR	SR-rör	Svart	

ÖVRIGA PROVER

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
Anti faktor Xa	Citrat	Blå	8
DNA-HbS (HbS genotyp)	EDTA	Lila	

BLÖDNINGSPROVER:

<i>Blodprov</i>	<i>Rör</i>	<i>Färg</i>	<i>Anm</i>
Faktor VIII	Citrat	Blå	6
Faktor IX	Citrat	Blå	
Faktor XIII	Citrat	Blå	
vWF:RCoF (aktivitet)	Citrat	Blå	4
vWF:GP1b (aktivitet)	Citrat	Blå	4
vWF:Ag	Citrat	Blå	5
Övriga blödningsutredningsanalyser			9

ANMÄRKNINGAR:

1. APTT: Heparin och Lupus antikoagulans påverkar analysmetoden vilket medför att APTT kan bli falskt förlängd. Vid förlängd APTT skall nytt prov tas (från icke hepariniserad infart) samt analys av Lupus antikoagulans.
2. Faktor II 20210G-A är en DNA analys (protrombingenen). Provet tas i EDTA rör och skall inte förväxlas med Faktor II (protrombin) som tas i citratrör.
3. Faktor V 1691G-A (även kallad Faktor V Leiden mutation) är en DNA analys. Provet tas i EDTA rör och skall inte förväxlas med Faktor V som tas i citratrör.
4. von Willebrandsfaktor RistocetinCoFaktor mäter aktiviteten (funktionen). Alternativt heter detta provet von Willebrand aktivitet (vWF:GPIb).
5. von Willebrandsfaktor Antigen mäter mängden (proteinnivån).
6. Faktor VIII, kan analyseras akut vid koagulationsmottagningarna på universitetssjukhusen vid Karolinska (Stockholm), i Malmö och Sahlgrenska (Göteborg).
7. Var god se lokala provtagningsanvisningar för val av analysmetod mm (serologi, PCR).
8. Notera klockslag, prov tas 3(-4) timmar efter given dos LMH. Röret fylls och vändes noga före centrifugering. Kan akutanalyseras på specialkoagulationslaboratorium.
9. Många sjukhus kan ha tillgång till helblodsanalyser avseende koagulationen såsom TEG, ROTEM eller liknande. Dessa analyser kan göras akut och vara till hjälp i diagnostiken. Analysapparater kan finnas på exempelvis laboratorier, anestesi mm. Trombocytfri plasma krävs.

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

BILAGA 2: METABOLT STROKE

Inledning:

Med metabolt stroke avses akuta neurologiska bortfallssymptom som uttryck för metabol sjukdom. Ibland medieras symptomen av en cerebral vaskulär störning orsakad av den metabola sjukdomen. Termen används även för akuta strokeliknande symptom vid *metabol kris* där patofysiologin innebär energibrist eller endogen intoxication på cellulär nivå alternativt ej är klarlagd. "Stroke" är då egentligen en missvisande benämning eftersom patofysiologin ej är påvisat vaskulär och drabbade områden vanligtvis ej följer kärlförsörjningsområde.

När misstänka!?

- MR fynd följer ej kärlförsörjningsområde o/e har misstänkt karaktär (ex normal diffusion).
- Labmässiga tecken: acidosis, hypoglykemi, laktatstegring, högt ammoniumjon, leverpåverkan.
- Kliniska tecken: mer encefalopatisk än förväntat, tidigare "skov", sen psykomotorisk utveckling.

Metabola sjukdomar som kan ge hemorragiskt stroke:

- Metylmalonsyreuri, propionsyreuri, isovaleriansyreuri – frfa cerebellum blödning
- Glutarsyreuri typ I – subduralhematom, OBS! diff diagnos barnmisshandel
- Menkes sjukdom – subduralhematom, OBS! diff diagnos barnmisshandel

Metabola sjukdomar som kan ge ischemiskt stroke eller sinustrombos:

- Homocystinuri (cystathionin beta-synthas brist, rubbning i intracellulär kobalamin metabolism)
- Annan homocysteinemi (B12 brist, folsyrabrist, 5,10 MTHFR polymorfism/mutation, B6 brist)
- Fabrys sjukdom
- Familjär hyperkolesterolemi

Metabola sjukdomar som kan ge strokeliknande metabol kris:

- Mitokondriell sjukdom, ex Alpers syndrom, Leigh syndrom, MELAS, MERRF
- Organiska acidurier, ex glutarsyreuri typ 1 och 2, metylmalonsyreuri, propionsyreuri, isovaleriansyreuri
- Betaoxidationsdefekter och karnitinbrist
- Ureacykeldefekter, ex OTC-brist, citrullinemi, CPS1-brist
- CDG syndrom, frfa typ 1A (kan även ge äkta stroke pga trombos/ischemi)

MR fynden (oftast på T2 och FLAIR) vid dessa metabola sjukdomar är ej specifika men kan ge diagnostiska ledtrådar. Vid mitokondriell sjukdom, organiska acidurier och betaoxidationsdefekter ses ofta **bilaterala lesioner i djup grå substans** (thalamus, basala ganglier, ev hjärnstam och lillhjärna) samt fokala eller generella **signalförändringar i vit substans**. Även **kortikala förändringar** inkl ödem och atrofi kan ses. Vid Leigh syndrom ses symmetriska förändringar i basala ganglier, särskilt putamina. Vid MELAS ses fokala eller multifokala förändringar i kortext och vit substans med temporo-parieto-occipital dominans. Vid glutarsyreuri typ 1 ses vidgade subarachnoidalrum (fissurae Sylvii, anteriort om temporallober), subduralhematom och basala ganglielesioner, ex striatal nekros. Ureacykeldefekter ger ofta utbredda vit substans förändringar.

Diagnostik:

Vid misstänkt metabol etiologi till stroke skall, utöver övriga rekommenderade prover, följande övervägas:

Blod/Serum/Plasma: B-glukos, B-ketoner, B-laktat, blodgas, P-ammoniumjon, P-homocystein, S-MMA, S-kobalamin, B-folat, P-aminosyror, P-acylkarnitiner, P-karnitin fritt och totalt

Urin: U-organiska syror, U-aminosyror, ev även U-orotsyra

CSV: CSV-glukos, CSV-laktat, CSV-albumin

I nästa steg kan muskelbiopsi, utökade likvor (CSV) prover, specifika enzymanalysen och genetik vara aktuellt.

Behandling:

Hemorrhagiskt resp ischemiskt stroke behandlas enligt de allmänna riktlinjerna. I de fall där den metabola sjukdomen utgör en bestående risk för ischemiskt stroke bör förlängd sekundärprofylax övervägas. För behandling av metabol kris se särskilda riktlinjer i litteraturen och vid respektive universitetssjukhus.

Vid **MELAS och akut metabolt stroke** tycks behandling med L-arginin (APL argininhydroklorid 100mg/ml) kunna förbättra mikrocirkulation och minska sekundär vävnadsskada. Standarddos 0,5g/kg (max 35g) iv per dag 1-3 dygn (infusionstid 30 min). Risk för nekros vid extravasering, ges därför om möjligt via centralvenös infart alternativt i perifer infart under övervakning.

Underhållsdos därefter 150-300mg/kg po delat på 2-3 doser.

(Referenser: Parikh et al, Curr Treat Options Neurol. 2009;11(6):414-430, Koga et al, Ann N Y Acad Sci. 2010;Jul;1201:104-10, J Finister, Open Neurol J. 2012;6:26-36, Abraham et al, J of Paed and Child Health 2012;48:E96-97)

BILAGA 3: CNS-VASKULITER

CNS -vaskulit är en inflammatorisk sjukdom i hjärnans kärl, som kan förekomma som ett isolerat fenomen av oklar orsak - **primär CNS vaskulit** (cPACNS -primary central nervous system angiitis of childhood) - eller vara associerat med annan sjukdom - **sekundär CNS vaskulit**, vilket förekommer vid tex infektion, systemisk vaskulit och kollagenoser samt vid ett flertal icke-inflammatoriska tillstånd, v.g. se differentialdiagnoser längre fram.

Föregående **varicellainfektion** tycks i detta sammanhang utgöra en särskilt viktig riskfaktor.

A/ PRIMÄR CNS-VASKULIT

DEFINITION - modifierade kriterier barn < 18 år (Calabrese et al 1992):

1. Nyligen förvärvade fokala neurologiska/ psykiatriska symtom.
2. Angiografi eller histopatologiska fynd talande för vaskulit.
3. Frånvaro av andra påvisbara sjukdomar som förklaring till symtomen.

KLASSIFIKATION och **KLINIK** - utifrån kärlutbredning: **Ofta symtomdebut som akut stroke!**

1. **Angiografi-positiva** (stora/medelstora blodkärl):
ger ofta **Fokalneurologiska** bortfall
(hemipares, halvsidigt känselbortfall, dysfagi)
2. **Angiografi-negativa** (småkärls-vaskulit):
kan ge **Diffusa neurologiska** symtom:
(huvudvärk, trötthet, epileptiska anfall, feber,
personlighetsförändring/psykiatriska symtom)

Dessa kan vara *progressiva* eller *icke-progressiva*. Icke-progressiva är ofta unilaterala. Symtom från hjärnstam, ryggmärg och perifera nerver förekommer.

UTREDNING bör ske i samråd med barnreumatolog och syftar till:

1. påvisande av vaskulitförändringar **radiologiskt** eller **histologiskt**.
2. **differentialdiagnostik**; laboratorieutredning för påvisande eller uteslutande av sekundär vaskulit eller inflammatoriska tillstånd.

Anamnes: Hereditet för reumatisk/autoimmun sjukdom? Infektionsanamnes. Droger?

Neuroradiologisk diagnostik:

- **MR** har betydligt högre sensitivitet än DT vid vaskulitdiagnostik. Uni-, bilaterala eller multifokala, förändringar vid stor och medelstor kärlpåverkan. Vanligen är dessa dock unilaterala eller multifokala och involverar vit substans. Lesionernas utbredning respekterar områden för kärlförsörjning. Meningeal kontrastladdning kan finnas.
- **MRA** kan påvisa kärlförändringar förenliga med vaskulit, såsom oregelbundenheter, sk 'beading', slingriga kärl, stenoser eller ocklusion.
- **Konventionell angiografi** utgör 'gold-standard' vid diagnostik av CNS vaskulit, då sensitivitet för förändringar distalt i kärlträdet samt i posteriora delar är högre.

Hjärnbiopsi:

Behövs i utvalda fall för att bekräfta misstanken vid patologisk likvor och MR-fynd, framför allt då angiografi är normal. Tas från lepto-meningier, icke-dominant frontallob samt kärl. Görs mycket sällan hos barn men bör **överbägas vid stark klinisk misstanke utan angiografiska fynd** eller vid dåligt behandlingssvar på given behandling.

Laboratorieutredning – förslag på relevanta prover **utöver** algoritm samt **tabell på sidan 5:**

- *Inflammationsmarkörer:* vWF+vWF-aktivitet, IgA, IgG, IgM, C3, C4, S- proteinfraktioner
- *Allmänna organfunktioner:* U-sticka
- *Auto-antikroppar:* anti-DNA
- *Trombofili-utredning:* se s.5.
- *Infektionsutredning:* svamp (aspergillus, candida, actinomyces) och syfilis.
- *Metabolism:* se utredning av metabolt stroke Bilaga 2 sid 21.
- *Övrigt:* ex droganalys i urin (kokain, amfetamin, metylfenidat).
- *Neuronala antikroppar* (NMDA, VGKC och GAD-ak) vid mer diffusa symtom och negativ angiografi.
- *Likvoranalyser:* Parenkymskademarkörer (Tau, NFP och GFAP), 16S-rRNA, cytologi.
OBS! Tryckmätning - kan vara förhöjt.

Laboratoriefynd vid cPACNS är ospecifika

- Förhöjda nivåer av von Willebrand faktor antigen (vWF) är kopplat till sjukdomsaktivitet vid cPACNS.
- Likvoranalys kan visa normala eller lätt förhöjda celler/ albumin.

Övrig utredning:

- **Ögonläkarbedömning:** retinal vaskulit, inflammatoriska eller infektiösa förändringar?
- **EKG samt hjärteko:** Belastningstecken? Anomali? Kardiomyopati? Embolikälla? Kranskärlsförändringar? Annat?

BEHANDLING – FÖRSLAG**Antikoagulation:**

- Heparin/ LMH i 2 veckor
- Acetylsalicylsyra 3-5 mg/ kg/ d

Immunsuppression:

Det finns inga randomiserade studier utan behandlingen grundar sig på erfarenhet. Vid angiografi-negativ cPACNS och progressiv angiografi-positiv cPACNS är nedanstående immunsupprimerande behandling med induktion och underhållsbehandling allmänt accepterad. Vid icke-progressiv angiografi-positiv cPACNS ges ofta steroider men nyttan av annan immunmodulerande behandling är oklar.

*Behandling av icke-progressiv storkärlsvaskulit:**Induktionsbehandling:*

- Pulsbehandling med metylprednisolon ex (Solumedrol®) 30 mg/kg (max 1 gr) i 3-5 dagar följt av:
- T. Prednisolon med initialdos 2 mg/kg (max 60 mg) i långsam nedtrappning till halverad dos under 3 mån.
- Substituera även med kalk/D-vitamin
Ny angiografi efter 3 månader:
Om progressiv; följ schema för progressiv CNS-vaskulit. Om ua; trappa ut steroider under 1-2 månader.

*Behandling av angiografinegativ småkärlsvaskulit och progressiv storkärlsvaskulit:**Induktionsbehandling(6 mån):*

- Pulsbehandling med metylprednisolon i.v 30 mg/kg (max 1 g) x1 i 3-5 dagar följt av:
- T.Prednisolon 2 mg/kg (max 60 mg) i långsamt nedtrappande dos under 6 mån (till drygt halverad dos).
- Cyklofosamid (Sendoxan) 500-750 mg/m² 1 ggn/mån 7 ggr.
- Samtidig profylaktisk behandling med: trim-sulfa (Pneumocystis jiroveci), kalk/D-vit (osteoporos)
- Heparin/LMH, ASA

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

Underhållsbehandling (7-18 månader):

- Mykofenolatmofetil (MMF) (Cellcept®) el. azatioprin (Imurel®)
- T. Prednisolon under långsam nedtrappning (sänkning varje mån).

B/ SEKUNDÄR CNS-VASKULIT Transient Cerebral Arteriopathy (TCA)/Postvaricella-arteriopati

En arteriell ischemisk stroke hos barn kan bero på **sekundär vaskulit / arteriopati efter virusinfektion**. Den vanligast kända orsaken är varicella zoster virus (VZV), som kan infektera kärlväggarna i hjärnan eller ge en autoimmun reaktion ledande till vaskulit och ischemisk stroke (mindre ofta aneurysm, dissektion, blödning). Autoantikroppar kan också interagera med koagulationssystemet medförande förvärvad trombofili.

Typiska **angiografiska förändringar** innefattar segmentella stenoser (sk "beading"), ofta med poststenotisk dilatation. Ofta drabbas **större kärl** (vanligen MCA, men även inom ACA och ICA samt mindre kärl). Drabbade anatomiska områden är **basala ganglier**, särskilt putamen och nucleus caudatus, kapsula interna, och subkortikal vit substans, ev. även kortex. Symptomen är vanligen **akut hemipares**.

I CSV ses typiskt mononukleär pleocytos, IgG mot VZV och ibland kan även VZV-DNA påvisas med PCR. Stroken kommer oftast 1-4 månader efter en VZV-infektion men även senare fall (upp till 12 mån efter infektion) förekommer. Dessa vaskuliter är viktiga att identifiera då **recidivrisk kan vara hög** – upp till 66 % under 5 år har rapporterats hos barn med kvarstående kärlstenoser.

Efter initial **behandling** med **LMH/heparin** ges **ASA** som långtidsprofylax beroende på symptom och utveckling av kärlförändringarna. Andra behandlingsalternativ som kan övervägas är **antiviral terapi** (t ex aciklovir i 14 dagar) och **kortikosteroider** (t ex oralt prednisolon under 5-10 dagar), men det är oklart om dessa tilläggsbehandlingar förbättrar prognosen. Motivet för att överväga steroidbehandling skulle vara att vaskulopatin till en viss grad är sekundär till vaskulär inflammation efter virusreplikation inom stora och små cerebrala artärer. Vid pågående infektion och vid koagulopati bör dock steroider användas med restriktion.

DIFFERENTIALDIAGNOSER:

Engagemang av stora/ medelstora kärl	Engagemang av små kärl
Arteriell dissektion, fibromuskulär dysplasi, trombo-embolisk sjukdom.	Metabola sjukdomar: (mitokondriella sjukdomar, leukodystrofier, mukopolysackaridoser)
Vasospasm: ex droger, "channelopathies".	Demyeliniserande sjukdomar: (MS, ADEM)
Hemoglobinopatier: ex sickle-cell anemi.	Neuronal ak's medierad sjukdom: (NMDA-receptor encefalit, NMO, limbisk encefalit)
Moyamoya (progressiv bilateral stenosering av carotis interna med utveckling av kollateralcirkulation, risk för recidiverande stroke)	Autoimmuna sjukdomar: (celiaki, Hashimoto encefalopati, sarcoidos, SLE, Rasmussen encefalit)
Bindvävssjukdomar: (neurofibromatos, Marfan, Ehlers Danlos)	Progressiv multifokal leukoencefalopati (JC-virus).
Metabola sjukdomar: (CADASIL, Fabry, MELAS, hyperhomocysteinemi)	
Sen effekt av strålbehandling vid CNS tumör	

BILAGA 4: ÖVRIGA FÖRKORTNINGAR

ACA	Anterior cerebral artery
ACE	Angiotensin converting enzyme (inflammationsmarkör)
ADAMTS 13	'a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motif
ADEM	Akut disseminerad encefalomyelit
ANA	Antinuklear antikropp (reumatisk markör)
ANCA	Antineutrofilcytoplastisk antikropp (reumatisk markör)
AIS	Arteriell ischemisk stroke
APTT	Aktiverad partiell tromboplastin tid (screeningprov koagulation)
ASA	Acetylsalicylsyra
AVM	Arteriovenös missbildning
BIVA	Barnintensivvårdsavdelning
BLF	Svenska barnläkarföreningen
BT	Blodtryck
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati
CDG	Congenital Disorder of Glycosylation
CFM	Cerebral Function Monitoring
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Extrakorporeal membranoxygenering
EBV	Epstein Barr virus
FFP	Färskfrusen plasma
F V Leiden	Faktor V Leiden mutation (APC resistens) (trombofilmarkör)
GAD	Glutamic acid decarboxylase
GCS	Glasgow Coma Scale
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
HHV-6	Humant herpesvirus 6
HIT	Heparin inducerad trombocytopeni
HSV	Herpes simplex virus
ICA	Internal carotid artery
ICP	Intrakraniellt tryck
IK	Intelligens Kvot
ITP	Idiopatisk trombocytopen purpura
INR	Internationell normaliserad ratio (fd PK; screeningprov koagulation)
IVA	Intensivvårdsavdelning
JC-virus	John Cunningham virus (JCV)
LMH	Lågmolekylärt heparin
Lp (a)	Lipoprotein a
MCA	Middle cerebral artery
MELAS	Mitokondriell encephalomyopati, laktat acidosis, strokeliknande symptom
MERRF	Myoclonic epilepsy with ragged-red fibres
MMA	Methylmalonic acid
MS	Multipel skleros
MTHFR	Metylentetrahydrofolatreduktas
NIVA	Neurointensivvårdsavdelning
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NFP	Neurofilament protein
NMO	Neuromyelitis optica
PHACES	Posterior fossa malformation, hemangiom, arteriella, kardiella, ögon och sternum anomalier
PK	Protrombinkomplex, se INR
PFO	Persisterande foramen ovale
RF	Reumatisk faktor
SAA	Amyloid A
SAH	Subarachnoid haemorrhage; subarachnoidal blödning
SLE	Systemisk lupus erytematosus
SR	Sänkingsreaktion
TIA	Transitorisk ischemisk attack
Trc-konc	Trombocyt-koncentrat
TTP	Trombotisk trombocytopen purpura
UL	Ultraljud
VGKC	Voltage Gated Potassium Channels
Vit K	Vitamin K
VP shunt	Ventrikuloperitoneal shunt
vWF	von Willebrandsfaktor
VZV	Varicella Zoster virus

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.

Bilaga 5: Pediatrisk GCS-skala och Övervakningsblad

Pediatrik Glasgow Coma Scale (GCS)

- Motoriskt svar (1-6 poäng)
- Verbalt svar (1-5 poäng)
- Ögonöppning (1-4 poäng)

Poängsätt vardera kategori och summera poängen, max 15 p, min 3 p.

Motorik	6	Följer uppmaningar	
	5	Lokaliserar smärtstimuli	
	4	Normal flexion vid smärtstimuli	
	3	Abnorm flexion	
	2	Extension vid smärtstimuli	
	1	Ingen reaktion vid smärtstimuli	
Verbalt		<i>Ålder över 4 år</i>	<i>Ålder under 4 år</i>
	5	Fullt orienterad, konverserar	5 Ler, orienterar efter ljud, följer föremål, samspelar
	4	Desorienterad, konverserar	4 Gråter, men kan tröstas, bristande samspel
	3	Talar osammanhängande	3 Svårtröstad, jämrande
	2	Endast obegripliga ljud	2 Otröstlig, agiterad
	1	Ger inga ljud ifrån sig	1 Ger inga ljud ifrån sig
Ögon	4	Öppnar ögonen spontant	
	3	Öppnar ögonen på uppmaning	
	2	Öppnar ögonen vid smärtstimuli	
	1	Öppnar inte ögonen	

James HE. Neurologic evaluation and support in the child with an acute brain insult. *Pediatric Ann.* 1986; 15:16-22.

Holmes JF et al, Performance of the Pediatric Glasgow Coma Scale in Children with Blunt Head Trauma, *Acad Emerg Med* 2005; 12: 9: 814-819.

BILAGA 6: TELEFONLISTA FÖR LOKALA KONTAKTUPPGIFTER

Göteborg: Sahlgrenska Universitetssjukhuset:

Barnneurolog: (vardagar 08.00-16.00 övr tid barnbakjour) via växel 031-3434100

Koagulationsjour - via växel 031-342 00 00

Neurointerventionist - via växel 031-342 00 00

Neurokirurg- via växel 031-342 00 00

Linköping: Universitetssjukhuset i Linköping:

Barnneurolog: (alternativt barnbakjour) via växel 010-130 00 00

Koagulationsjour - via växel 040-33 10 00 alt 08-5177 00 00

Neurointerventionist-via växel 010-130 00 00

Neurokirurg- via växel 010-130 00 00

Lund/: Skånes Universitetssjukhus:

Malmö

Barnneurolog: (vardagar 08.00-16.30, övr tid barnbakjour) via växel 046-17 10 00

Koagulationsjour - via växel 046-17 10 00 alt 040-33 10 00

Neurointerventionist - vardagar 8-16, 046-173556, övrig tid via växel 046-17 10 00

Neurokirurg- via växel 046-17 10 00

Stockholm: Karolinska Universitetssjukhuset:

Barnneurolog: (vard 08.00-21.00, helg 08.00-18.00, övr tid bakjour) 08-5177 00 00

Barnkoagulation - (vardagar 08.00-16.30) 08-5177 51 20

Koagulationsjour - via växel 08-5177 00 00

Neurointerventionist - 08-5177 3750

Neurokirurg- via växel 08-5177 00 00

Umeå: Norrlands Universitetssjukhus:

Barnneurolog: (alternativt barnbakjour) via växel 090-785 00 00

Koagulationsjour - via växel 08-5177 00 00

Neurointerventionist - via växel 090-785 00 00

Neurokirurg- via växel 090-785 00 00

Uppsala: Akademiska Sjukhuset Uppsala:

Barnneurolog: (08.00-16.30, övr tid barnbakjour) via växel 018-611 00 00

Koagulationsjour - via växel 08-5177 00 00

Neurointerventionist - via växel 018-611 00 00

Neurokirurg- via växel 018-611 00 00

I utarbetande av riktlinjernas första version deltog:

Olof Rask, Lund

Sten Christerson, Örebro

Gunilla Drake, Göteborg

Tony Frisk, Stockholm

Pernilla Grillner, Stockholm

Staffan Lundberg, Uppsala

Tommy Stödberg, Stockholm

Niklas Timby, Umeå

Dessa riktlinjer är ett levande dokument avsett för den medicinska professionen i syfte att förbättra omhändertagandet av barn med stroke. Senast uppdaterat: 2016-06-09. Ansvarig för årlig uppdatering: Pernilla Grillner.