

Perinatal İnme

Perinatal Stroke

Öz

Perinatal inme; gebeliğin 20. haftası ile postnatal 28. günler arasında görülen, arteriyel veya venöz tromboz veya emboliye bağlı olarak serebral kan akımının bozulduğu, heterojen bir hastalık grubudur. Kanama, perinatal inmede nadirdir ancak serebral sinüs venosus trombozunda bulunabilir. Risk faktörleri arasında hipoksi, hiperkoagübilite endotel hasarı ile infertilite, preeklampsi, trombofili, intrauterin büyüme kısıtlılığı, sigara, erken membran rüptürü, maternal ateş ve korioamniyonit yer alır. PI vakalarının büyük kısmı term bebeklerde görülür ve yenidoğan döneminde bulgu verir ancak fokal nörolojik bulgular çok nadirdir. Yenidoğan dönemindeki konvülsiyonların, perinatal asfiksiden sonraki en büyük nedeni, perinatal inmedir. Tanıda ultrasonografi veya MRI kullanılır. Fetal ve neonatal inmenin kesin bir tedavisi yoktur. Tedaviler genellikle destekleyici tiptedir. Fetal inmelerin yarısı intrauterin dönemde ölür, ölü doğar veya termine edilir. Doğanların da beşte biri ölür. Kalanların yarısında ise sıklıkla 6 yaşına geldiğinde sekel bulunduğu belirtilir. Neonatal inme sonrası ölüm çok azdır. Serebral venöz tromboz genetik veya edinsel nedeni olabilir. Genellikle destekleyici tedavi yapılır. Mortalite nadirdir.

Abstract

Perinatal stroke is a heterogeneous group of disease characterized by the cessation of cerebral blood flow due to arterial or venous thrombosis or emboli during the 20th of gestation and postnatal 28 days of life. Cerebral bleeding is rare but may be present in sinus venosus thrombosis. Risk factors include hypoxia, hypercoagulability, endothelial damage, infertility, preeclampsia, thrombophilia, intrauterine growth retardation, smoking, preterm rupture of membranes, maternal fever and chorioamnionitis. Most of the cases of PS are seen in term infants in the neonatal period but focal neurological signs are rare. Most common cause of neonatal seizures after perinatal ischemia is perinatal stroke. Diagnosis is made by cranial ultrasonography and MRI. There is no definite treatment for PS and most of the time, only supportive treatment can be done. Half of the PS cases die in the intrauterine period, are still born or terminated. One fifth of live-born infants die in the neonatal period whe-

Prof. Dr. Fahri OVALI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Göztepe-İstanbul

Tel/phone: +90 532 411 67 15
mail:fovali@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

İnme, yenidoğan, perinatal.

Keywords:

Stroke, neonate, perinatal.

Geliş Tarihi - Received
15/09/2017

Kabul Tarihi - Accepted
25/10/2017

reas half of the living cases have neurological sequelae at 6 years of age. Mortality is rare after neonatal stroke. Cerebral venous thrombosis may have genetic or acquired causes. Treatment is supportive and mortality is rare.

Perinatal inme; gebeliğin 20. haftası ile postnatal 28. günler arasında görülen, arteriyel veya venöz tromboz veya emboliye bağlı olarak serebral kan akımının bozulduğu, heterojen bir hastalık grubudur (1). Gebeliğin 14. haftasından doğuma kadar geçen sürede olanlara fetal inme, doğumdan 28. güne kadar olanlara neonatal inme adı verilirken, postnatal 28. günden sonra tanı konanlara ise şüpheli perinatal inme adı verilir. Kanama, perinatal inmede nadirdir ancak serebral sinüs venosus trombozunda bulunabilir (2,3). Vasküler anomaliler veya trombositopeni varsa fokal parankimal kanamalar da görülebilir. Perinatal arteriyel inme sıklığı (PAI) 2300 – 4000 doğumda 1 iken, serebral sinüs venosus trombozu (CSVT) çok daha nadirdir ve 100 000 doğumda 1-2.69 oranında görülür (4,5). Klinik bulguların non-spesifik olması ve birçok vakada semptom bulunmaması sebebiyle gerçek oranlar bu değerlerden daha yüksek olabilir. Tüm yenidoğan konvülsiyonlarının %0-15’inde PAI tespit edilirken, inme tanısı konan çocukların %15’i pretermdir (6).

Risk faktörleri: Perinatal inmede etkili olan birçok faktör vardır. Bunlar arasında travma, hipoksi, hiperkoagübilite ve endotel hasarı sayılabilir. PAI’ye yol açan risk anne kaynaklı risk faktörleri arasında infertilite, preeklampsi, trombofili, intrauterin büyüme kısıtlılığı, sigara, erken membran rüptürü, maternal ateş ve korioamniyonit yer alır. (Tablo 1). Gebelikle ilgili en önemli risk faktörü, çoğul gebeliklerdir. İskemik beyin hasarı, monokorionik ikizlerde %30'lara kadar çıkarken, dikorionik ikizlerde ise %3 civarındadır (7). Özellikle bir ikizinin intrauterin öldüğü durumlarda, risk daha da artar. Maternal travma, doğrudan beyin hasarına yol açabileceği gibi, maternal hipotansiyon ve plasental hasar yaparak da fetal iskemiyeye neden olabilir. Pretermdeki risk faktörleri, termdeki ile aynıdır. Alloimmün trombositopeni önemli bir risk faktörü olmasına rağmen (8) vakaların yalnızca %10-30’unda perinatal inme gözlenir (9). Piruvat karboksilaz ve karnitin palmitoil transferaz eksikliği gibi bazı metabolik hastalıklarda da inme ortaya çıkabilir (10).

Neonatal risk faktörleri: Protrombotik bozukluklar, enfeksiyonlar, konjenital kalp hastalıkları ve 5. dakika Apgar skorunun 7’nin altında olması önemli neonatal risk faktörleridir. Neonatal veya şüpheli perinatal inmede, vakaların en az % 78’inde en az bir adet trombofili risk fak-

Tablo 1. Perinatal arteriyel iskemik inmede risk faktörleri.

I. Maternal

- Diyabet
- İntrauterin büyüme geriliği
- İnfertilite
- Trombofili
- Erken membran rüptürü
- Preeklampsi
- Sigara
- Enfeksiyon
- Maternal ateş
- Epilepsi
- Sistemik lupus eritematozus
- İlaçlar: salisilat, warfarin, anti-epileptikler, kokain

II. Fetal

- Alloimmün trombositopeni
- Trombofili
- Polisitemi
- Protein C, protein S, antitrombin III eksikliği
- Von Willebrandt hastalığı
- Enfeksiyon: CMV, hepatit, sepsis, menenjit
- Konjenital kalp hastalığı, ECMO ve kateterizasyonu ihtiyacı
- Dehidratasyon
- Doğum travması
- Arteriyopati
- Hipoglisemi
- Perinatal asfiksi
- Resüsitasyon ihtiyacı
- Apgar skoru 5. Dakikada <7, HIE
- Doğumsal metabolizma hastalıkları

III. Plasental / doğumla ilişkili

- Çoğul gebelikler
- Plasental infarktlar
- Kordon anomalileri
- Korioamniyonit
- Plasental kanama
- Oligohidramniyos, polihidramniyos
- Vakumla doğum
- Acil sezaryenle doğum
- Plasenta ağırlığının 10. persantil altında olması

törü gözlenmiştir, birçok trombofili vakasında da neonatal inme bildirilmiştir (8). Polisitemi, Faktör V ve Faktör II genindeki mutasyonlar, lipoprotein A yüksekliği, MTHFR mutasyonu, hiperhomosistinemi, antitrombin III, protein C ve protein S eksiklikleri ve antikardiyolipin antikorları, inmeye zemin hazırlar ve bu vakaların % 71’de ortaya çıkan tetikleyici bir faktör, inmeye yol açar (11). İntrakardiyak sağ-sol şant olması, preoperatif balon atrial septostomi, büyük arter transpozisyonu, tek ventrikül fizyolojisi, inme ile ilişkili bulunmuştur (12).

Patoloji: İntrakraniyal kanama intraventricüler, intraparenkimal, infratentoryal, subdural ve subaraknoid alanlarda meydana gelebilir. Term bebeklerdeki arteriyel inme genellikle fokal iskemik lezyon şeklindedir ve %83'ü orta serebral arter (MCA) bölgesindedir (13). Lezyonların dörtte üçü sol tarafta bulunur. İnfarktın %20'si ise hemorajiktir (14).

Klinik bulgular: PAI vakalarının büyük kısmı term bebeklerde görülür ve yenidoğan döneminde bulgu verir ancak fokal nörolojik bulgular çok nadirdir. Bazen hiçbir bulgu olmayabilir. Vakaların %10-25'inde bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı, apne, beslenme bozukluğu ve hipotoni gibi nonspesifik belirtiler bulunur (15). Hemiplejik serebral palsi vakalarının %20-30'unda inme bulunduğu tahmin edilmektedir. Term bebeklerde ise spastik hemiplejik serebral palsinin %70'inden sorumludur (16).

Yenidoğan dönemindeki konvülsiyonların, perinatal asfiksiden sonraki en büyük nedeni, perinatal inmedir. İnme geçiren bebeklerin %90'a yakın kısmında konvülsiyon görülürken, diğer yönlerden sağlıklı görünen term bebeklerde ortaya çıkan konvülsiyonlarda inme oranı %12-30 arasında değişmektedir (17).

Preterm bebeklerde genellikle semptom gözlenmez ancak rutin kraniyal ultrasonografi esnasında tanı konur. Semptomatik olanlarda ise en sık solunum sıkıntısı ve apne ile daha az oranda konvülsiyonlar, beslenme bozuklukları ve tonus bozuklukları sayılabilir (18).

Şüpheli perinatal inme ise genellikle 2. aydan sonra, ortalama 6. ayda ortaya çıkar. İlk bulgular, yumruk sıkma veya erken el tercihi şeklindedir; nadiren konvülsiyonlar ve bakış bozuklukları görülebilir (19). Nöbetler ve konuşma gecikmesi de nadir değildir.

Görüntüleme: Hastaların %80'inde kraniyal ultrasonografide ekojenite artışı görülür. Tanı için en uygun araç MRI olup, difüzyon MRI ile ilk günlerde tanı konabilir. Bazı bebeklerde MR anjiyografi ile serebral kan akımının azalması gösterilebilir. En sık tutulan arter, orta serebral arter (MCA)'dır. Sol hemisfer daha fazla etkilenir (20).

Tedavi: Fetal ve neonatal inmenin kesin bir tedavisi yoktur. Tedaviler genellikle destekleyici tiptedir. İnme sonrasında profilaktik antitrombotik ajanların kullanılması faydasının olmadığı bilinir. Buna karşılık konjenital kalp hastalığı bulunanlarda veya protrombotik eğilimi olanlarda antikoagülan tedavi uygulanabilir (21). Fetal alloimmün trombositopenide, maternal trombosit infüzyonları yapılabilir. Konvülsiyonlar sık olduğu için antikonvülzan tedavi uygulanabilir Dil ve bilişsel gelişimin daha iyi olabilmesi için fiziksel rehabilitasyon ve konuşma terapileri uygulanabilir.

Prognoz: Fetal inmelerin yarısı intrauterin dönemde ölür, ölü doğar veya termine edilir. Doğanın da beşte

biri ölür. Kalanların yarısında ise sıklıkla 6 yaşına geldiğinde sekel bulunduğu belirtilir (8). Fetal inmede birlikte ventrikülomegali bulunması, kötü prognoz işaretidir. Ultrason takiplerinde kanamanın azalması iyi prognoz işaretidir, kanamanın artması ise kötü prognoz işaretidir.

Neonatal inme sonrası ölüm çok azdır (22). Prematürelde ölüm riski, termlere kıyasla 6 kat daha fazladır (23). Protrombotik hastalığı olanlarda rekürrens riski bulunur. MCA'nın ana dallarının etkilendiği durumlarda prognoz daha kötüdür. MRI'da bazal gangliyonlar, serebral korteks ve internal kapsülün posterior bacağına tutulması, hemiparezi işaretidir. Neonatal inme geçirenlerin ancak %20-30'u normal gelişir, diğerlerinde çeşitli derecelerde motor-mental, bilişsel veya davranışsal defisit kalabilir (24). Konuşma gecikmesi, hiperaktivite, dikkat dağınıklığı bulunabilir. Hastaların %38-36'da epilepsi gelişir (25). Şüpheli perinatal arteriyel inmede hastaların %95'inden fazlasında hemiparezi, yarısında ise bilişsel veya davranışsal bozukluklar bulunur (26).

Serebral Sinovenöz Tromboz

Tanısının zor olması ve belirtilerinin nonspesifik olmasından dolayı gerçek insidansı bilinmemektedir. Sepsis, menenjit, mekonyum aspirasyon sendromu ve HIE ile birlikte bulunabilir, hatta asfiksi, serebral venöz tromboza bağlı olabilir (27).

Etiyopatogenez: Faktör V Leiden mutasyonu ve G20210A protrombin geni mutasyonu ve edinsel olarak antifosfolipid sendromu, sinovenöz trombozlu çocuklardaki etiyolojinin %50'sinden sorumludur (28). Yenidoğanlardaki sinovenöz trombozlar genellikle yüzeysel venöz sistemde meydana gelir. Ancak germinal matrikste meydana gelen intraventricüler kanama da medüller venöz infarkta yol açabilir (29). Bu durumda, ven içinde meydana gelen pıhtının yol açtığı obstrüksiyon lokal basınç artışına ve ödeme neden olur ve bu basınç artışı, arteriyel perfüzyon basıncını geçtiği zaman doku infarktı ortaya çıkar.

Tanı: Term bir bebekte açıklanamayan intraventricüler kanama ile geç preterm bir bebekte geç dönemde ortaya çıkan intraventricüler kanama sinovenöz trombozu düşündürmelidir. Aylar içinde sinüs rekanalize olur. Pretermlerdeki sinovenöz tromboz, lökomalaziye benzer beyaz madde hasarı gibi görülebilir.

Ön ve arka fontanelden yapılan renkli Doppler ultrasonografide sagittal sinüsteki tromboz; lateral fontanelden yapılan ultrasonografide ise sağ ve sol transvers sinüste ki tromboz tespit edilebilir. İnternal serebral venin görülmemesi de tromboz şüphesi doğurmalıdır. Tanı için en uygun yöntem MRI'dır. T1 ağırlıklı kesitlerde sinyal ar-

tışı, T2 ağırlıklı kesitlerde ise sinyal azalması şeklinde görülür. MR venogramda ise daha net bilgiler edinilebilir (30).

Prognoz: Sinovenöz tromboz sonrası mortalite nadirdir fakat vakaların %80'inde çeşitli derecelerde sekel kalabilir (31).

Tedavi: Genellikle destekleyici tedavi yapılır. Altta yatan nedenin tedavisi daha önemlidir. Nöbet geçirenlerde antikonvülzan tedavi gerekir. Trombozun yayılmasını ve tekrarını engellemek ve beyin hasarını önlemek için antikoagülan tedavi yapılabilir ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur (32). Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği'nin yayınladığı rehberine göre; bu amaçla, belirgin intrakraniyal kanaması bulunmayanlarda en az 6 hafta, en fazla 3 ay süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Eğer belirgin intrakraniyal kanama varsa önce 5-7 gün süreyle radyolojik olarak tromboz izlenerek ilerleyip ilerlemediğine bakılır ve tromboz ilerliyor ise antikoagülan tedavi başlanır (33).

Kaynaklar

- Raju TN, Nelson KB, Ferrero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120: 609-16.
- Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, et al. Pattern of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65-74.
- deVries LS, Verboon Maciolek MA, Cowan FM, et al. The role of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections of the central nervous system. *Early Hum Dev* 2006; 82: 819-25.
- Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010; 41: 1382-88.
- Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 278-83.
- Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM. Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F377-F384.
- Levine D. Case 46: Encephalomalacia in surviving twin after death of monochorionic co-twin. *Radiology* 2002; 223: 392-95.
- Özduman K, deVeber G, Ment LR. Stroke in the fetus and neonate. In: Perlman JM, ed. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2008: 88-121.
- Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1457-65.
- Pineda M, Campistol J, Vilaseca MA, et al. An atypical French form of pyruvate carboxylase deficiency. *Brain Dev* 1995; 12: 276-79.
- Günther G, Junker R, Strater R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2437-41.
- Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928-38.
- Miller V. Neonatal cerebral infarction. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 278-88.
- deVries LS; Groenendaal F, Eken P, et al. Infarcts in the vascular distribution of the middle cerebral artery in preterm and full-term infant. *Neuropediatrics* 1997; 28: 88-96.
- Perlman JM, Rollins NK; Evans D. Neonatal stroke: clinical characteristics and cerebral blood flow velocity measurement. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 281-84.
- Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy. Aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988; 345: 1-100.
- Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F88-93.
- Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 760-68.
- Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 303-308.
- Guzzetta A, Pecini C, Biagi L, et al. Language organization in left perinatal stroke. *Neuropediatrics* 2008; 39: 157-63.
- Roach ES; Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
- Kurnik K, Kosch A, Strater R; Schobess R, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003; 34: 2887-92.
- Govaert P, Matthys E, Zecic A, et al. Perinatal cortical infarction within middle cerebral artery trunks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F59-63.
- Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 303.
- Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr* 2000; 137: 351-55.
- Golomb MR; MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- and perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163-68.
- Barron TF, Gusnard DA, Zimmermann RA, Clancy RR. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 112-16.
- Heller C, Heniecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-67.
- Anstrom JA, Rrown WR, Moody DM, et al. Subependymal veins in premature neonates: implications for hemorrhage. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 46-53.
- Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, Bassi L, Mosca F. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 278-83.
- Fitzgerald KC, Willians LS; Garg BP, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405-409.
- deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1533-37.
- Monagle P, Cambers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: 887S - 968S.