

Epidemiología, causas y morbilidades de ictus cerebral en los jóvenes

Anna M. Janas, Megan Barry and Sarah Lee

Curr Opin Pediatr 2023, 35:641–647
DOI:10.1097/MOP.0000000000001294

www.co-pediatrics.com Volume 35 Number 6 December 2023

Objetivo

El propósito es describir la investigación reciente sobre epidemiología, causas, y morbilidades del ictus en neonatos y niños/as.

Hallazgos recientes

La incidencia global del ictus en la niñez es aproximadamente 2 por cada 100000 persona-años, que es significativamente más bajo que el de los neonatos (20-40 por 100000 nacidos vivos) y adultos (80-90 por 100000 persona-años). Las anomalías placentarias son un factor de riesgo para el ictus perinatal, pese a que la causa es habitualmente multifactorial. En niños/as, las arteriopatías no-arterioescleróticas y las malformaciones arteriovenosas son causas mayores de ictus isquémico y hemorrágico, respectivamente. El período perinatal confiere un elevado riesgo de ictus y puede llevar a discapacidad a largo plazo, incluyendo retraso motor, déficit cognitivo o de lenguaje, y epilepsia. Estudios recientes sugieren que al menos 50% de los sobrevivientes de ictus perinatal tienen puntajes anormales del neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo. El ictus en la niñez está asociado con morbilidad significativa, incluyendo epilepsia, déficits motores, y discapacidad conductual. Estudios recientes también han identificado una asociación entre el ictus pediátrico y trastornos conductuales, como Déficit de Atención e Hiperactividad y Autismo.

Resumen

Los ictus perinatal y de la niñez son causas importantes de morbilidad neurológica. Dada la baja incidencia del ictus en la niñez, los estudios de investigación prospectiva sobre epidemiología, causas, y resultados permanecen limitados, resaltando la necesidad de colaboraciones multicéntricas continuadas.

Palabras clave

Epidemiología, resultados, ictus pediátrico, ictus perinatal

INTRODUCCIÓN

El ictus es una causa importante de injuria cerebral adquirida en neonatos y niños/as y está entre las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad en la juventud. Se ha producido importante cantidad de investigación en los últimos 20 años acerca de la epidemiología, causas y evolución del ictus pediátrico. La última toma de posición científica de la Asociación Americana del Corazón/ Asociación Americana de Ictus sobre este tema en neonatos y niños/as fue publicada en 2019 [1]. Esta revisión se enfocará en la emergencia del ictus pediátrico desde la publicación en 2019 de esta declaración científica. Las actualizaciones en cuanto al manejo en agudo están discutidas en otro artículo.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

En esta revisión, discutiremos el ictus perinatal (edad ≤ 28 días) y pediátrico (>28 días hasta 18 años). El ictus perinatal puede ser diagnosticado como agudo, diagnosticado en recién nacidos o muy cerca del nacimiento, o como “supuesto perinatal”, diagnosticado como infartos crónicos en las imágenes y presuntamente ocurridos en el período perinatal [1]. Para neonatos, haremos foco en el ictus isquémico ya que representa cerca del 80% de todos los ictus en este grupo de edad. Para el ictus de la niñez, abarcaremos ambas causas isquémica y hemorrágica, porque tienen igual prevalencia.

Puntos clave

- La incidencia global de ictus infantil es aproximadamente 2 por 100000 personas-años, que es significativamente más baja comparada con neonatos (20-40 cada 100000 nacidos vivos) y adultos (80-90 por 100000 persona-años)
- La corioamnionitis es un factor de riesgo para ictus perinatal, mientras que arteriopatías no-arterioescleróticas y malformaciones arteriovenosas son causas mayores de ictus isquémico y hemorrágico en niños, respectivamente
- El riesgo de ictus es elevado en el período perinatal y puede llevar a discapacidad a largo plazo incluyendo déficit motor, cognitivo, del lenguaje, y epilepsia. Recientes estudios sugieren que al menos el 50% de los sobrevivientes de ictus perinatal tienen puntajes anormales de neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo.
- El ictus neonatal puede llevar a discapacidad a lo largo de la vida, incluyendo epilepsia, déficits motores, cognitivos y conductuales. Recientes estudios mostraron asociaciones entre ictus perinatal y de la infancia con ADHD y autismo, resaltando la necesidad de herramientas de tamizaje e intervención en esta población vulnerable.

vivos (tres estudios) [3].

Ictus en la infancia

La incidencia de ictus en niños/as pasado el período perinatal es relativamente baja, aproximadamente 2 por 100000 [4], con el hemorrágico siendo el responsable de la mitad de

EPIDEMIOLOGÍA

Ictus perinatal

El período perinatal confiere un riesgo relativamente alto de ictus, estimado en 20-40 por 100000 nacidos vivos. Un amplio estudio de cohorte retrospectiva de la Clínica Cleveland identificó 55 de 80567 recién nacidos desde 2010 a 2021 con un diagnóstico de ictus perinatal basado en RNM cerebral, que es más elevado que las tasas de incidencia previamente reportadas. En línea con literatura previa, la vasta mayoría (86%) de las lesiones de ictus fueron diagnosticadas como ictus isquémico agudo (AIS por las siglas en inglés), con el 14% remanente caracterizado como ictus isquémico venoso [2]. Las convulsiones fueron la presentación clínica más común ocurriendo en 36 de 55 neonatos. Una revisión sistemática y meta-análisis del 2023 reportó incidencia global de ictus perinatal isquémico de 38.6 por 100000 nacidos vivos (2 estudios), con incidencia de AIS de 18.5 por 100000 nacidos vivos (nueve estudios) y el ictus isquémico venoso de 5.56 por 100000 nacidos

todos los casos de ictus pediátricos [5, 6-8]. Dos meta-análisis examinaron retrospectivamente la incidencia global y regional del ictus pediátrico. Oleske et al. [9] utilizó una base de datos hospitalaria y estudios previamente publicados para determinar la incidencia del ictus pediátrico a través de diferentes grupos de edad. La incidencia tuvo un pico en el período perinatal (24.6 por 100000 nacidos vivos), alcanzó el nadir en el grupo de 5 a 9 años de edad, y subió nuevamente en el grupo de 10 a 18 años, siendo consistentes con estudios previos (Fig.1). Gao et al. [3] realizaron un meta-análisis para determinar la incidencia global del ictus isquémico pediátrico y determinar su cambio en el tiempo. Encontraron que la incidencia global varió desde 0.9 a 7.9 por 100000 persona-años, con una incidencia agrupada de 2.09 por 100000 persona-años. El principal subtipo de ictus isquémico fue AIS, con una incidencia anual de 0.69 por 100000 persona-año, comparado con 18.5 por 100000 neonatos. Los autores reportaron ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ictus en estudios publicados hasta 2011 (8 estudios) versus después de 2011 (3 estudios). Este hallazgo contradice la investigación previa que sugirió un aumento en la incidencia global del ictus pediátrico isquémico desde 1990 hasta 2013 [10]. Es necesaria mayor investigación para clarificar las tendencias temporales en la incidencia del ictus en la niñez.

Hay creciente evidencia de que los pacientes pediátricos con ictus por oclusión de los grandes vasos (OGV) pueden pasar exitosamente por la trombectomía mecánica [11-14]. Un estudio retrospectivo realizado en Australia examinó 166 casos AIS pediátricos desde 2010 a 2019 y encontró que OGV estuvo presente en 39 pacientes (23.5%), similar a la tasa en adultos [15]. Dos trabajos presentados en la Conferencia Internacional de Ictus (International Stroke Conference) reportaron tasas similares de OGV en pacientes con imágenes vasculares [16, 17]. Es necesaria más investigación para comprender la incidencia global y los criterios de selección para la intervención aguda neurovascular en AIS pediátrico.

ETIOLOGÍA

Ictus perinatal

La causa del ictus perinatal con frecuencia es desconocida, pero hay varios factores de riesgo maternos y neonatales asociados con ictus en este grupo de edad. La corioamnionitis (por diagnóstico clínico o histología placentaria) es un factor de riesgo mayor para ictus perinatal [2, 18]. Existe la hipótesis que la infección placentaria y la inflamación pueden causar un estado protrombótico llevando a la formación de coágulos y su propagación en el neonato. Un estudio de cohorte retrospectivo del Parkland Hospital encontró que la mitad de las placentas de RN con ictus tenían evidencia de corioamnionitis aguda histológica comparado con una tasa del 28% en el grupo control [18]. El estudio también identificó evidencia histológica de inflamación crónica, en forma de vellositis de etiología desconocida, como un factor de riesgo para ictus perinatal. Los factores maternos asociados con corioamnionitis son bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, y cuidado antenatal inadecuado [19]. Factores de riesgo neonatales adicionales incluyen asfixia, acidosis fetal, enfermedad cardíaca congénita, infección, y mutaciones genéticas protrombóticas [20]. Se desarrolló la hipótesis que la mayoría de ictus perinatales son multifactoriales con factores genéticos afectando el umbral para ictus agudo en condiciones de hiperinflamación o hipóxicas [21].

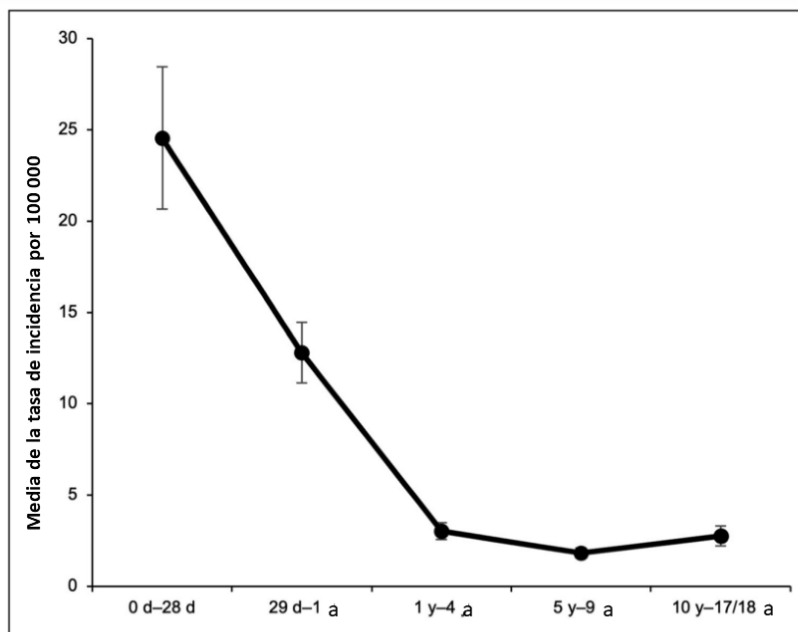


Figura 1. Tasa de incidencia de accidente cerebrovascular por grupo de edad por 100 000 niños (por 100 000 nacidos vivos del grupo de edad de 0-28 días) 1992-2018. Previamente publicado por Oleske y col.

Ictus isquémico en la niñez

Las causas de AIS en niños/as y adolescentes son diversas e incluyen, pero no se limitan a, arteriopatías no-arterioescleróticas, causas cardíacas, y estados de hipercoagulabilidad (Fig.2). La arteriopatía es la causa más común de ictus en niños/as, contribuyendo hasta el 53% de los casos [22]. A diferencia de la arteriopatía aterosclerótica con frecuencia encontrada en adultos, las arteriopatías pediátricas con frecuencia son detonadas por infección o inflamación [23]. La causa más común de ictus en un niño/a previamente saludable es una arteriopatía cerebral focal (ACF), una entidad distinta que típicamente se presenta con infarto de ganglios basales y estrechamiento de la arteria carótida interna distal (CID) y sus ramas proximales luego de un antecedente de enfermedad. La fisiopatología de la ACF se cree que es una inflamación localizada, postinfecciosa de la pared vascular intracraneal. AFC puede progresar en días a semanas y la progresión en las neuroimágenes se correlaciona con los resultados neurológicos al año [24].

La arteriopatía de Moyamoya es otra importante causa de ictus en niños/as, contribuyendo hasta con el 10% de todos los ictus pediátricos [25]. Moyamoya es una arteriopatía progresiva caracterizada por la estenosis de la CID y/o de la arteria cerebral media y anterior y el desarrollo compensatorio de colaterales anormales en la proximidad de vasos estenóticos. Puede ocurrir como un fenómeno aislado o asociado con condiciones tales como neurofibromatosis, enfermedad "sickle cell", y enfermedad renovascular. Dos estudios retrospectivos reportaron que Moyamoya puede presentarse con varios diferentes fenotipos clínicos, incluyendo cefalea, convulsiones, alteraciones de movimientos, e ictus [26, 27]. La presentación a menor edad se asoció a peor evolución [27].

La enfermedad "sickle cell" es la enfermedad hematológica más común asociada con ictus pediátrico, aumentando el riesgo en 200 veces [1]. Subyacen diversos mecanismos en el ictus en pacientes con "sickle cell", incluyendo la oclusión de una gran arteria, síndrome Moyamoya,

vasculopatía, y oclusión de pequeños vasos [28]. El tamizaje con doppler trans craneal y la transfusión preventiva mensual pueden descender el riesgo hasta 10 veces y es el estándar de cuidado en países desarrollados [29, 30]. Estrategias de bajo costo para reducir el riesgo de ictus en niños/as con sickle cell, tales como hidroxurea, son un área de investigación en curso. Un ensayo de factibilidad en niños/as nigerianos con sickle cell y doppler transcerebral anormal mostró que hidroxurea en dosis moderada fue bien tolerada y efectiva [31].

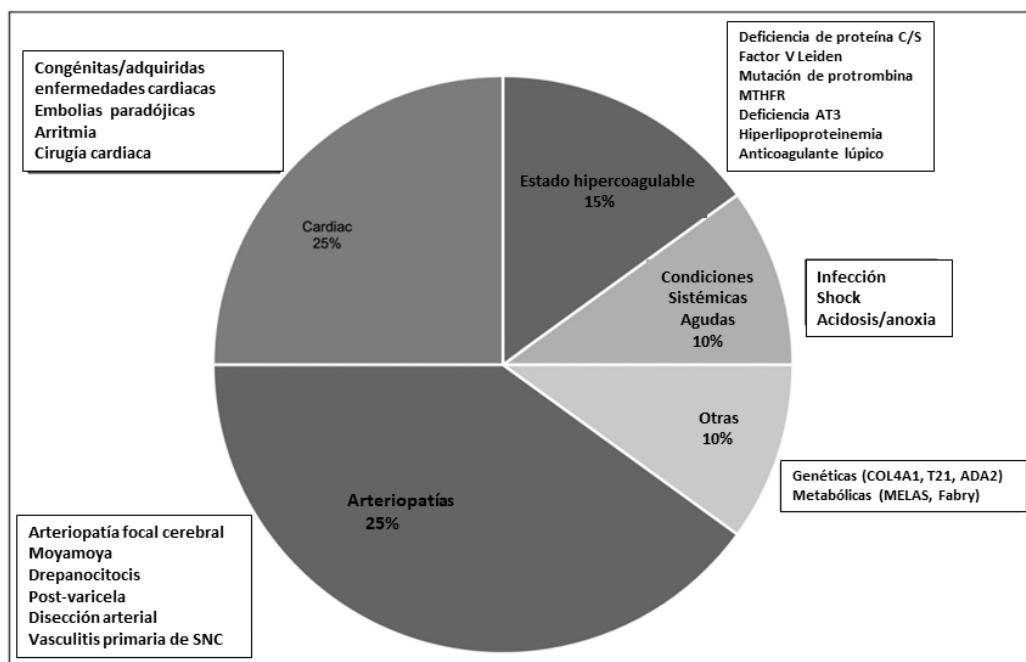


Figura 2. Factores de riesgo para accidente cerebrovascular isquémico agudo en la infancia (28,48)

El ictus cardiometabólico da cuenta de 25-30% de todos los ictus de la infancia y ocurre en el marco de enfermedad cardíaca congénita, eventos relacionados a procedimientos, o enfermedad cardíaca adquirida [32]. Un estudio de 672 niños/as con causas cardíacas de IAS encontró que la mayoría (74%) de los pacientes tuvieron AIS espontáneos mientras que el restante 26% de ictus ocurrió peri-procedimientos. Los pacientes que tuvieron ictus espontáneos fueron más proclives a mostrar un evento trombotico precedente mientras que ambos grupos tuvieron tasas similares de enfermedad sistémica al momento del ictus [33]. Es necesaria mayor investigación para identificar los signos tempranos y factores de riesgo para ayudar en la prevención de ictus en esta población.

Ictus hemorrágico en la infancia

Las malformaciones vasculares constituyen la etiología más común de ictus hemorrágico no traumático en niños/as, dando cuenta hasta del 78% de los casos [34]. En pacientes con lesiones vasculares, las malformaciones arteriovenosas (MAV) dan cuenta de la mayoría de casos (60-70%), mientras que los aneurismas (<10%) y las malformaciones cavernosas (<20%) son menos comunes en niños/as [35]. Un estudio de cohorte retrospectivo de 243 niños/as admitidos con ictus hemorrágico se identificó una lesión vascular en 78% de los casos, enfermedad cardíaca en 7%, y alteraciones de la coagulación en 6%, con las dos últimas siendo más comunes en niños de menos

de dos años [35]. La hemofilia, una deficiencia congénita del Factor VIII o Factor IX, es el principal desorden de la coagulación asociado con riesgo de ictus pediátrico hemorrágico. Mientras que las causas genéticas son raras, los pacientes que se presentan con MAV rota deberían ser evaluados sobre historia de frecuentes sangrados nasales o sangre en heces, y examinados para buscar telangiectasias mucocutáneas, junto a una detallada historia familiar para evaluar posible Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, una condición autosómica dominante asociada con mutaciones en los genes ACVRL1, ENG, y SMAD4 que aumentan el riesgo de MAV a lo largo del cuerpo [5].

EVOLUCIÓN

Ictus perinatal

Las morbilidades a corto y largo plazo son comunes en infantes que sufren ictus perinatal. Un estudio de cohorte retrospectivo de Chile sobre 33 infantes con ictus agudo perinatal encontró que 45% de los neonatos tuvieron déficit motor al egreso; el mayor volumen del ictus y el compromiso de los ganglios basales estuvieron independientemente asociados con debilidad [36]. Las convulsiones fueron comúnmente descritas como morbilidad a corto plazo ocurriendo en 27% de infantes al momento del egreso hospitalario. Elgandy et al. [2] reportaron que muchos niños/as que sufren ictus perinatal pueden alcanzar puntajes en neurodesarrollo normal a los 2 años, pese a que el 16% de ellos tuvieron retrasos del desarrollo significativos, cinco infantes (15%) desarrollaron parálisis cerebral hemipléjica espástica, y un infante (3%) presentó cuadriplejía espástica. Más aún, a los 2 años de Seguimiento 24 % de los pacientes requirieron terapia física, 21% terapia de lenguaje, y terapia ocupacional 18% de infantes. Mientras que niños y niñas con ictus extensos del lado izquierdo pueden tener desarrollo normal del lenguaje secundario a presunta reorganización hemisférica [37], la epilepsia postictus fue identificada como un factor de riesgo independiente para déficits en la comunicación verbal y la inteligencia no-verbal (ej., resolución de problemas y razonamiento abstracto) [38, 39].

Los problemas conductuales están surgiendo como una importante causa de morbilidad después del ictus perinatal. En un estudio retrospectivo del Hospital for Sick Children, los síntomas externalizantes de agresión y desafío fueron reportados en casi tantos como el 30% de pacientes de ictus perinatal [40]. Un estudio de cohorte sueco analizó 343 niños/as con ictus perinatal y encontró casi el triple de aumento de riesgo de desarrollar desorden por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) [41]; este riesgo aumentó significativamente con epilepsia como comorbilidad y/o déficits motores. Otro estudio encontró que los niños/as con ictus perinatal tuvieron prevalencia aumentada de desorden del espectro autista (TEA) comparado con la población general [42]. TEA se diagnosticó frecuentemente en forma tardía en esta población, destacando la importancia del tamizaje temprano. Finalmente, el impacto del ictus perinatal en los padres y la familia es significativo, pero menos estudiado. Evidencia reciente sugiere mayores tasas de estrés, ansiedad y depresión parentales con niños/as que han sufrido ictus perinatal comparados con datos normativos [40].

Los resultados en ictus hemorrágico perinatal son sub-estudiados. Un estudio de cohorte retrospectiva de un solo centro en Hungría describió los resultados del ND en 50 neonatos de término que presentaron un ictus hemorrágico en RNM [43]. Los resultados fueron recolectados a la edad media de 60 meses; 40 % de los infantes presentaron desarrollo acorde a las normas

poblacionales. Las morbilidades más comunes incluyeron problemas de conducta (24%), epilepsia (22%), y alteraciones del lenguaje (18%). La discapacidad motora fue documentada en 8 infantes (16%). La hemorragia del lóbulo parietal estuvo asociada con déficits motor y cognitivo, mientras que las hemorragias de ganglios basales y/o talámicas aumentó los riesgos de epilepsia en 7 veces. Son necesarios mayores estudios para comprender el espectro de las morbilidades neurológicas después del ictus perinatal.

Ictus isquémico de la niñez

El ictus en la niñez arrastra un riesgo significativo de morbilidad neurológica. La discapacidad motora es común, ocurriendo en 40-90% de los pacientes dependiendo del período de seguimiento [44]. La epilepsia es otra causa importante de morbilidad siguiendo al ictus isquémico. Un estudio retrospectivo del Registro Nacional Sueco identificó 1220 niños/as que tuvieron diagnóstico de AIS desde 1969 a 2016 y encontraron que 219 (18%) niños/as habían sido diagnosticados con epilepsia durante el seguimiento (comparados a 0.7% de controles pareados) [45]. Los sobrevivientes al ictus de la niñez tuvieron bastante menor incidencia de epilepsia (11.6 por 100000) comparado a pacientes con ictus perinatal (27 por 100000). El riesgo más alto de desarrollar epilepsia estuvo en los primeros 6 meses post-ictus, pero el riesgo permaneció elevado hasta 20 años después del ictus.

Uno de los pocos estudios prospectivos en AIS pediátrico examinó la cognición social a los 5 años siguientes al ictus en una cohorte mixta de 12 niños/as con ictus perinatal y 18 con ictus de la niñez [46]. Al relacionar con controles sanos, los niños/as con AIS mostraron peores habilidades socio-cognitivas en mediciones de teoría cognitiva de la mente, procesamiento básico de la emoción facial, y teoría afectiva de la mente. Los infartos más extensos, enfermedad cortical-subcortical, y el compromiso de múltiples territorios arteriales estuvieron asociados con peores puntajes de cognición social. Es necesaria mayor investigación para examinar si la magnitud del efecto de AIS en las capacidades de cognición social difiere en función del estadio del desarrollo al momento del ictus.

La evidencia sugiere que los sobrevivientes del ictus pediátrico están en alto riesgo de desórdenes de conducta incluyendo TDAH y TEA [41, 47]. Un estudio retrospectivo sueco encontró que AIS pediátrico incrementó en tres veces el riesgo de desarrollar TEA en sobrevivientes de ictus en la niñez [47]. Además, los sobrevivientes a ictus tuvieron doble riesgo de TDAH [41]. La epilepsia comórbida y la discapacidad motora aumentaron el riesgo de TEA y TDAH.

Ictus hemorrágico en la niñez

Los estudios que investigan los resultados que siguen al ictus hemorrágico de la niñez son escasos. En un estudio de cohorte retrospectivo de 231 niño/as con ictus hemorrágico, más de la mitad (n=132, 57%) tuvieron evolución favorable a una edad mediana de 33 meses, con 58 niños/as (44%) sin déficits residuales [35]. Los autores entonces realizaron un meta-análisis de 19 estudios y hallaron que la recuperación completa ocurrió solamente en 27% de los pacientes, con una tasa de casos-fatales agregada, de 17% [35]. La hemorragia de aneurisma estuvo asociada con evolución significativamente peor comparada con la hemorragia relacionada a MAV, y los pacientes más jóvenes que 4 años fueron más vulnerables a tener pobre resultado funcional o muerte en el último seguimiento.

CONCLUSION

Los ictus, perinatal y de la niñez, son importantes causas de morbilidad neurológica. Dada la baja incidencia de ictus en la niñez, estudios de investigación prospectiva sobre epidemiología, causas, y evolución continúan siendo limitados, subrayando la necesidad de colaboraciones multicéntricas continuas.

REFERENCIAS

1. 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:e51–e96.
2. Elgendy MM, Puthuraya S, Lopiccolo C, et al. Neonatal stroke: clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Neonatol* 2022; 63:41–47.
3. Gao L, Lim M, Nguyen D, et al. The incidence of pediatric ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2023; 18:765–772.
4. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 61:189–194.
5. Chowdhury SS, See AP, Eriksson LP, et al. Closing the gap in pediatric hemorrhagic stroke: a systematic review. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 43:101001.
6. Pangprasertkul S, Borisoot W, Buawangpong N, et al. Comparison of arterial ischemic and hemorrhagic pediatric stroke in etiology, risk factors, clinical manifestations, and prognosis. *Pediatr Emerg Care* 2022; 38:e1569–e1573.
7. Lo WD, Hajek C, Pappa C, et al. Outcomes in children with hemorrhagic stroke. *JAMA Neurol* 2013; 70:66–71.
8. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, et al. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke* 2009; 40:3415–3421.
9. Oleske DM, Cheng X, Jeong A, Arndt TJ. Pediatric acute ischemic stroke by age-group: a systematic review and meta-analysis of published studies and hospitalization records. *Neuroepidemiology* 2021; 55:331–341.
10. Krishnamurthi RV, deVeber G, Feigin VL, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in children and youth aged 0-19 years: data from the Global and Regional Burden of Stroke. *Neuroepidemiology* 2015; 45:177–189.
11. Kunz WG, Sporns PB, Psychogios MN, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in childhood stroke: an analysis of the Save ChildS Study. *J Stroke* 2022; 24:138–147.
12. Dicipinigaitis AJ, Gandhi CD, Pisapia J, et al. Endovascular thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke. *Stroke* 2022; 53:1530–1539.
13. Barry M, Hallam DK, Bernard TJ, Amlie-Lefond C. What is the role of mechanical thrombectomy in childhood stroke? *Pediatr Neurol* 2019; 95:19–25.
14. Buompadre MC, Andres K, Slater LA, et al. Thrombectomy for acute stroke in childhood: a case report, literature review, and recommendations. *Pediatr Neurol* 2017; 66:21–27.
15. Bhatia KD, Briest R, Goetti R, et al. Incidence and natural history of pediatric large vessel occlusion stroke. *JAMA Neurol* 2022; 79:488.
16. Barry M, Bernard TJ, Stence NV. Abstract 56: incidence of large vessel occlusions in children who present within extended thrombectomy treatment window. *Stroke* 2021; 52(Suppl 1):A56-A.
17. Bonnet W, Dowling MM, Plumb P. Abstract P580: prevalence and natural history of large vessel occlusion in childhood acute ischemic stroke. *Stroke* 2021; 52(Suppl 1):A580-A.
18. Leon RL, Kalvacherla V, Andrews MM, et al. Placental pathologic lesions associated with stroke in term neonates. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:920680.
19. Zaki D, Balayla J, Beltempo M, et al. Interaction of chorioamnionitis at term with maternal, fetal and obstetrical factors as predictors of neonatal mortality: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy*

Childbirth 2020; 20:454.

20. Li C, Miao JK, Xu Y, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017; 24:1006–1015.
21. Fluss J, Dinomais M, Chabrier S. Perinatal stroke syndromes: similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23:368–383.
22. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sebire G, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* 2009; 119:1417–1423.
23. Cornet MC, Grose C, Vexler Z, et al. The Role of Infection and Inflammation in the Pathogenesis of Pediatric Arterial Ischemic Stroke. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 44:100995.
24. Fullerton HJ, Stence N, Hills NK, et al. Focal cerebral arteriopathy of childhood: novel severity score and natural history. *Stroke* 2018; 49:2590–2596.
25. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:1226–1237.
26. Gatti JR, Sun LR. Nonischemic presentations of pediatric Moyamoya arteriopathy: a natural history study. *Stroke* 2022; 53:e219–e220.
27. Po C, Nosadini M, Zedde M, et al. Pediatric Moyamoya disease and syndrome in Italy: a multicenter cohort. *Front Pediatr* 2022; 10:892445.
28. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, et al. Childhood stroke. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8:.
29. Parikh T, Goti A, Yashi K, et al. Pediatric sickle cell disease and stroke: a literature review. *Cureus* 2023; 15:e34003.
30. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5–11.
31. Galadanci NA, Abdullahi SU, Ali Abubakar S, et al. Moderate fixed-dose hydroxyurea for primary prevention of strokes in Nigerian children with sickle cell disease: final results of the SPIN trial. *Am J Hematol* 2020; 95:E247–E250.
32. Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN, et al. Stroke in children with cardiac disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium. *Pediatr Neurol* 2015; 52:5–15.
33. Chung MG, Williams KP, Wilson JL, et al. Arterial ischemic stroke secondary to cardiac disease in neonates and children. *Pediatr Neurol* 2019; 100:35–41.
34. Meyer-Heim AD, Boltshauser E. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev* 2003; 25:416–421.
35. Boulouis G, Stricker S, Benichi S, et al. Mortality and functional outcome after pediatric intracerebral hemorrhage: cohort study and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2021; 27:661–667.
36. Lo´pez-Espejo MA, Ch avez MH, Huete I. Short-term outcomes after a neonatal arterial ischemic stroke. *Child’s Nervous System* 2021; 37:1249–1254.
37. Newport EL, Seydell-Greenwald A, Landau B, et al. Language and developmental plasticity after perinatal stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119:e2207293119.
38. Gschaidmeier A, Heimgartner M, Schnauffer L, et al. Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: no evidence for preferential sparing of verbal functions. *Eur J Paediatr Neurol* 2022; 37:8–11.
39. Gschaidmeier A, Heimgartner M, Schnauffer L, et al. Nonverbal intelligence in unilateral perinatal stroke patients with and without epilepsies. *Front Pediatr* 2021; 9:660096.
40. Peterson RK, Williams T, Dlamini N, Westmacott R. Parent experiences and developmental outcomes following neonatal stroke. *Clin Neuropsychol* 2021; 35:973–987.
41. Bolk J, Simatou E, So¨ derling J, et al. Association of perinatal and childhood ischemic stroke with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e228884.
42. Hamner T, Shih E, Ichord R, Krivitzky L. Children with perinatal stroke are at increased risk for autism spectrum disorder: prevalence and co-occurring conditions within a clinically followed sample. *Clin Neuropsychol* 2022; 36:981–992.
43. Vojcek E, Graf R, Laszlo´ AM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of neonates born at term

- with perinatal haemorrhagic stroke: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2022; 64:971–978.
44. Malone LA, Levy TJ, Peterson RK, et al. Neurological and functional outcomes after pediatric stroke. *Semin Pediatr Neurol* 2022; 44:100991.
45. Sundelin HEK, Tomson T, Zelano J, et al. Pediatric ischemic stroke and epilepsy: a nationwide cohort study. *Stroke* 2021; 52:3532–3540.
46. Ryan NP, Greenham M, Gordon AL, et al. Social cognitive dysfunction following pediatric arterial Ischemic stroke: evidence from a prospective cohort study. *Stroke* 2021; 52:1609–1617.
47. Sundelin H, Söderling J, Bang P, Bolk J. Risk of autism after pediatric ischemic stroke: a nationwide cohort study. *Neurology* 2022; 98:e1953–e1963.
48. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, et al. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *Eur J Pediatr* 2022; 181:45–58

Associação
Latinoamericana
SE
Pediatría
NEO
ALSEPNEO