

UDRUŽENOST POLIMORFIZAMA GENA ZA INHIBITOR AKTIVATORA PLAZMINOGENA-1 I GENA METILENTETRAHIDROFOLAT REDUKTAZE S POVIŠENIM VRIJEDNOSTIMA HOMOCISTEINA U 14-GODIŠNJE DJEVOJČICE S ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM

TENA TRBOJEVIĆ¹, MARTINA RASTOVAC¹, LEA MIKLIC¹, BRANKA BUNOZA², GORAN TEŠOVIĆ³, ERNEST BILIĆ⁴, NINA BARIŠIĆ²

U radu prikazujemo 14-godišnju djevojčicu s ishemijskim moždanim udarom u irigacijskom području desne srednje cerebralne arterije, udruženim s polimorfizmom gena za inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1: genotip 4G/4G), homozigotnim genotipom C677T za metilentetrahidrofolat reduktazu i posljedičnom hiperhomocisteinijom. Klinička slika i rezultati laboratorijskih pretraga u inicijalnoj fazi bili su sukladni s dijagnozom akutnog diseminiranog encefalomijelitisa, dok je nalaz magnetske rezonancije mozga bio relativno nespecifičan, upućujući na moguće demijelinizacijske lezije, a manje vjerojatno ishemiju, te je provedeno liječenje i.v. gamaglobulinima i plazmaferezom. Kontrolni nalaz magnetske rezonancije mozga s angiografijom upućivao je na stanje nakon moždanog udara te okluzije desne unutrašnje karotidne arterije na razini supraklinoidnog segmenta. Rad upućuje na varijabilnost etioloških nasljednih i stečenih čimbenika u djece s moždanim udarom i komplicirani klinički tijek, koji u akutnoj fazi može diferencijalno dijagnostički odgovarati akutnoj demijelinizaciji središnjeg živčanog sustava te na značenje otkrivanja uzroka radi moguće prevencije novog incidenta. Analiza protrombotskih poremećaja i njihova udruženost sa stečenim poremećajima značajna je u evaluaciji etiologije ishemijskih moždanih udara u djece.

Deskriptori: MOŽDANI UDAR – dijagnoza, terapija; POLIMORFIZAM, GENETSKI; HOMOCISTEIN; ADOLESCENT; INHIBITOR AKTIVATORA PLAZMINOGENA 1

UVOD

Ishemijski moždani udar u djece relativno je rijetka bolest, a javlja se u 0,6-7,9

na 100 000 djece (1, 2). Više od polovine djece koja prebole ishemični moždani udar ima trajne neurološke posljedice (3). To je ozbiljan poremećaj koji može biti uzrokovan bolestima srca, infekcijom, poremećajem koagulacije, metaboličkim i bolestima krvnih žila. Većinom etiologija ostaje nerazjašnjena, a protrombotski poremećaji se utvrde u oko jedne trećine bolesnika (4). Prikazujemo 14-godišnju bolesnicu s ishemijskim moždanim udarom, kod koje je utvrđena udruženost polimorfizma gena za *PAI-1* i homozigotnog genotipa C677T za metilentetrahidrofolat reduktazu (*MTHFR*) s hiperhomocisteinijom.

šenog arterijskog tlaka 130/100 mmHg (17,3/13,3kPa). U kliničkom statusu dominirala je lijevostrana spastička hemipareza te pretilost (BMI 31,05). Prije dvije godine primljena je u drugu ustanovu zbog febriliteta, povraćanja, ataksije, glavobolje i epileptičkog napadaja te lijevostrane hemipareze. Pri prijmu je bila subfebrilna 37,6°C, somnolentna, orijentirana, eupnoična, kardiocirkulatorno i respiratorno suficijentna. Meningitički znakovi bili su negativni. Neurološkim statusom dominirala je lijevostrana hemipareza, znakovi oštećenja ličnog živca po centralnom tipu te dvanaestog moždanog živca, pozitivan Babinski i pojačani miotatski refleksi lijevo, uz prisutne trbušne reflekse. Od nalaza inicijalne obrade izdajamo: SE 24 mm/L sat, L 14,0 x 10⁹/L, CRP 2,2 mg/L, koagulogram uredan. Nalaz lumbalnoga likvora (tablica 1) bio je uredan, osim diskretne proteinorahije.

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, studen-tice 6. godine

² Zavod za pedijatrijsku neurologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

³ Zavod za infektivne bolesti djece, Klinika za infek-tivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

⁴ Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Barišić Nina, specijalist pedijatrijske neurologije, Zavod za pedijatrijsku neurologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: barisic.nina@gmail.com

PRIKAZ BOLESNIKA

Djevojčica u dobi od 14 godina primljena je u Zavod za pedijatrijsku neurologiju zbog intenzivne glavobolje i povi-

Tablica 1. Analiza cerebrospinalnog likvora
Table 1. Cerebrospinal liquor analysis

Analiza cerebrospinalnog likvora Cerebrospinal liquor analysis	15. 2. 2007. Feb 15, 2007	19. 2. 2007. Feb 19, 2007	2. 12. 2009. Dec 2, 2009	Referentni raspon Reference range
Stanice/Cells (μL)	4/3	6/3	4/3	<5
Proteini/Proteins (g/L)	0,437	0,418	0,42	0,17-0,37
Glukoza/Glucose (mmol/L)	3,6	3,2	3,7	2,5-3,33
Cl (mmol/L)	123	125	126	115-130
Oligoklonske IgG vrpce Oligoclonal IgG bands	Normalno Normal	-	Normalno Normal	-

Cerebrospinalni likvor bio je bakteriološki sterilan, a PCR na HSV negativan. Obavljena je detaljna serološka obrada na brojne potencijalno neurotropne infekcijske agense, uključivši *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*, a nalazi su bili negativni. Nalaz na očnoj pozadini bio je bez osobitosti. EEG je pokazao kontinuirano sporu aktivnosti iznad cijele desne hemisfere. UZV prsišta prikazao je uski sloj tekućine: 1,2 cm širine uz desnu dijafragmu. UZV srca bez osobitosti. EKG: desna električna os, moguć stražnji lijevi hemiblok. Inicijalni MR mozga prikazao je hiperintenzivne lezije u kapsuli interni desno, u nukleus kaudatusu i u bijeloj tvari uz desnu postraničnu moždanu komoru. S obzirom na razvoj kliničke slike u febrilitetu te nedovoljno specifičan nalaz MR-a mozga, posumnjalo se na akutni diseminirani encefalomijelitis. Liječena je pulsni dozama metilprednizolona intravenski, peroralno prednizolonom i metilfenobarbitom.

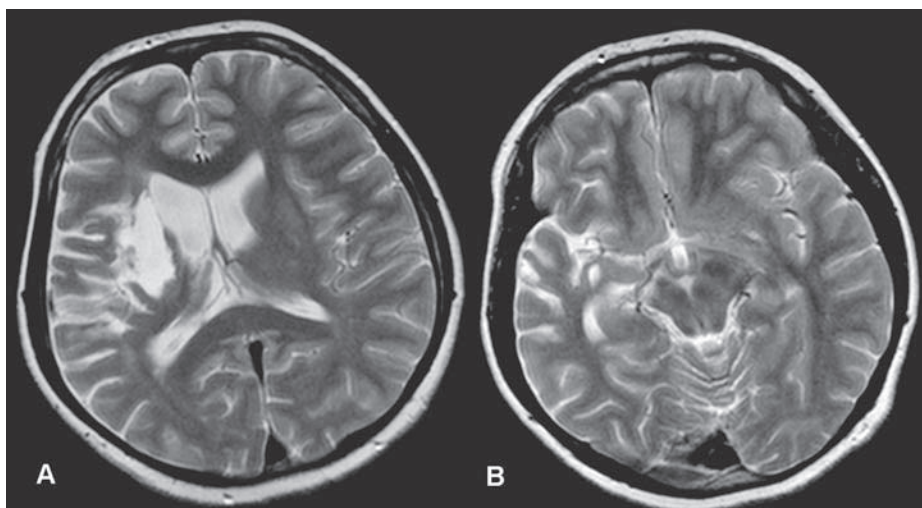
nom, zatim imunoglobulinima i višekratno plazmaferezom. Provedenim liječenjem došlo je do poboljšanja uz trajno zaostalu diskretnu lijevostranu hemiparezu. Kontrolni MR mozga pokazuje gliozu u području inzularnog korteksta, bazalnih ganglija, lateralnih dijelova temporalnog i parijetalnog režnja desno, što je u ovoj fazi prvenstveno odgovaralo postishemijskim promjenama (slika 1). MR angiografija pokazala je stanje nakon okluzije desne unutrašnje karotidne arterije na razini supraklinoideg segmenta (slika 2). Tijekom posljednje hospitalizacije laboratorijske pretrage pokazuju normalan nalaz kompletne krvne slike, CRP-a te pretrage koagulacije (tablica 2). U uzorcima periferne krvi učinjene su PCR analize točkaste mutacije *FV R506Q* i *FII 20210A* koje su bile negativne. U serumu su vrijednosti inhibitora aktivatora plazminogena (*PAI-1*) bile povišene (6,7 kIU/L (0,3-3,5)), pa je molekularnom dijagno-

stikom utvrđen 4G/4G polimorfizam gena za inhibitor aktivatora plazminogena (*PAI-1*). Vrijednosti homocisteina u krvi bile su povišene (35,3 μmol/L i 32,4 μmol/L, normalno <15), pa je učinjena molekularna dijagnostika i utvrđen homozigotni genotip C677T za metilentetrahidrofolat reduktazu (*MTHFR*). OGTT test je bio urednog nalaza. Vitamin B12 (184 pmol/L; 145-637) i folna kiselina (7,6 nmol/L; 7-39,7) bile su unutar referentnih vrijednosti. Imunološke pretrage aCL-IgG i aCL-IgM urednog su nalaza. Nalaz cerebrospinalnog likvora je pokazivao proteinorahiju 0,42 g/L, te uredan nalaz oligoklonskih IgG vrpce (tablica 1). Nalaz aminokiselina u plazmi bio je bez osobitosti, osim blago istaknutog alanina. Nalaz organskih kiselina nije upućivao na poremećaje u razgradnji aminokiselina. Nalaz UZV-a srca i EKG bili su u granicama normale. MSCT-om mozga na nativnim presjecima nisu nađeni znakovi svježeg krvarenja kao ni svježih ishemijskih promjena parenhima u području opskrbe desne ACI-e, u skladu s prethodnim MR nalazom. Nalaz vizualnih evociranih potencijala upućivao je na moguću neuronalnu leziju vlakana perifernog dijela vidnog polja. Bolesnici je započeta terapija folnom kiselinom u količini od 5 mg na dan. Nakon otpuštanja bolesnice iz bolnice nastavljeno je liječenje folnom kiselinom, uz kontrole vrijednosti homocisteina u krvi (25,4 μmol/L i 24,8 μmol/L), plazminogena (117,2%), folne kiseline (9,6 nmol/L), vitamina B12 (221 pmol/L). S obzirom na normalne nalaze AT III, FV, FII nije postojala indikacija za provođenje antikoagulantne profilakse niskomolekularnim heparinom, osim u slučaju traume ili dugotrajne imobilizacije.

Od ostalih anamnestičkih podataka izdvajamo da je bolesnica od pete godine života zbog pretilosti i preuranjenog puberteta (prematurne pubarhe) obrađivana i poslije kontrolirana kod endokrinologa.

RASPRAVA

Prikazali smo djevojčicu s ishemijskim moždanim udarom. Njena bolest je primjer udruženosti nasljednih i stečenih rizičnih čimbenika koji su rezultirali moždanim udarom: povišene razine homocisteina u krvi, nalaz polimorfizama gena za metilentetrahidrofolat reduktazu (*MTHFR*) i povišene razine *PAI-1* zbog polimorfizama gena *PAI-1* (4G/4G) te



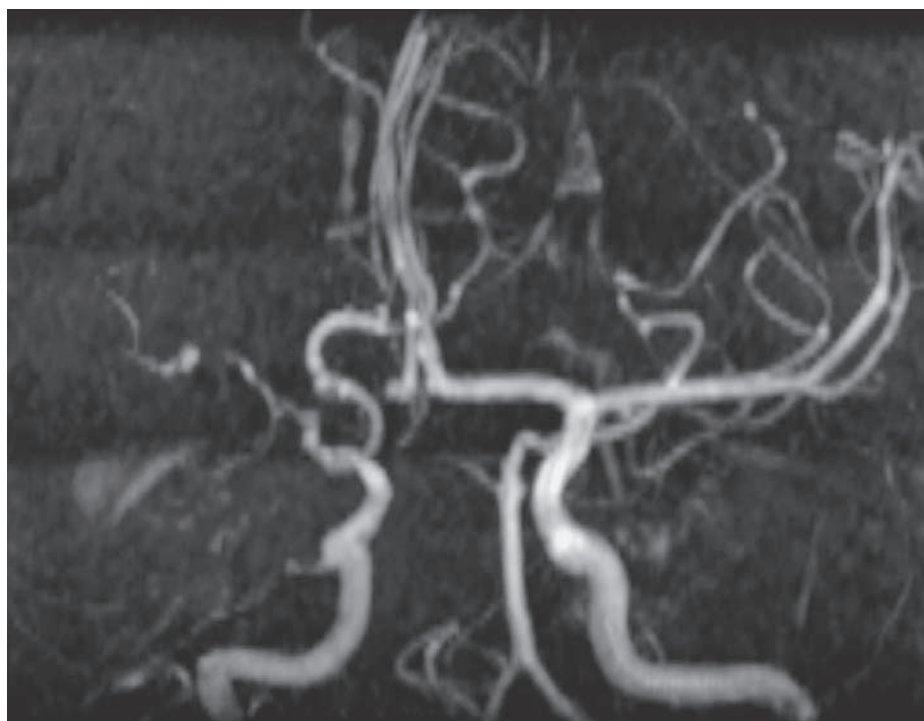
Slika 1. T2 mjerene snimke magnetske rezonancije mozga u transverzalnoj ravnini. A: hiperintenzivne lezije s desne strane u putamenu, unutrašnjoj i vanjskoj kapsuli i glavi nukleus kaudatusa odgovaraju postishemijskoj encefalomalaciji. Sekundarno je proširen frontalni rog desne postranične komore. B: Antegradna Wallerova degeneracija aksona s manjim volumenom krus cererbi s desne strane.
Figure 1. Transverse T2-weighted magnetic resonance images: (A) hyperintense lesions in the right putamen, internal and external capsule and the head of caudate nucleus, corresponding to post-ischemic encephalomalacia. Frontal horn of the right lateral ventricle is dilated; (B) secondary axonal wallerian degeneration, with a smaller right cerebral peduncle.

pretilosti i arterijske hipertenzije. Klinički tijek koji je prethodio prvoj hospitalizaciji upućivao je na mogućnost da je u djevojčice riječ o akutnom diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM) sukladno s nalazima laboratorijskih pretraga, cerebrospinalnog likvora te inicijalno nedovoljno specifičnog MR-a mozga. ADEM je u pravilu monofazna, imunosno uvjetovana bolest u kojoj se stvaraju višezarišna demijelinizirajuća oštećenja u središnjem živčanom sustavu. Prosječan interval između prethodne infekcije i simptoma ADEM-a je 7-14 dana (5). U prikazane bolesnice prethodila je akutna infekcija gornjeg dijela dišnog sustava tjedan dana prije kliničkog očitovanja bolesti. MR mozga u ADEM-u najčešće pokazuje asimetrične univerzalne promjene u subkortikalnoj bijeloj tvari te često simetrične lezije talamusa i bazalnih ganglija (5). Asimetrične promjene na MR-u mozga s nalazom hiperintenziteta u periventrikularnoj regiji te nukleus kaudatusu i kapsuli internoj, koje su registrirane u naše bolesnice, rjeđe se nalaze u bolesnika s ADEM-om i u tom slučaju diferencijalno dijagnostički svakako je potrebno isključiti ishemijski moždani udar (6).

Među najčešćim poznatim uzrocima ishemijskog moždanog udara u djece nalazimo bolesti srca i poremećaje srčanog ritma. Često se nalaze otvoreni *foramen ovale*, aneurizma atrijskog septuma, atrijska aritmija te septalni defekti (3). Stoga je indicirano učiniti elektrokardiogram i ehokardiogram koji je u naše bolesnice bio normalan.

Infekcije su mogući rizični čimbenik za razvoj moždanog udara u 40% slučajeva. Većina intrakranijalnih infekcija praćena je vaskulitisom. Značajno mjesto zauzimaju uzročnici sustavnih infekcija, gnojnih i seroznih upala mozga i moždanih ovojnica (7). Vaskulopatije i protrombotički poremećaji najčešći su rizični faktori u prethodno zdrave djece s prvim ishemijskim moždanim udarom (8).

Nova istraživanja pokazuju sve veću prevalenciju intracerebralnih arteriopacija kao uzrok ishemijskog moždanog udara, kojima prethode minor infekcije, prema nedavnoj studiji čak u 53% djece (9, 10). Najčešća arteriopacija povezana s moždanim udarom u djece je prolazna cerebralna angiopatija (4). Pojavljuje se tijekom infekcija neurotrofnim virusima, osobito varicella-zoster virusom (VZV). Infekcija VZV-om čest je okidač prolazne



Slika 2. MR angiografija (19. 08. 2008.) Okludirana desna unutrašnja karotidna arterija na razini supraklinoidnog segmenta. Revaskularizacija desne prednje cerebralne arterije prednjom komunikantom arterijom. Filiformni prikaz desne srednje cerebralne arterije, najvjerojatnije preko perforantnih lentikulostrijalnih arterija.

Figure 2. MR angiography: occluded right internal carotid artery at the level of supraclinoid segment. Revascularization of the right anterior cerebral artery through anterior communicating artery. Minimal flow in the right middle cerebral artery, presumably through lentikulostratial arteries.

unilateralne intrakranijske arteriopacije u djece (7). U 44% slučajeva vodene kozice prethodile su moždanom udaru uzrokovanom prolaznom arterijskom vaskulopatijom u djece (4).

Transkranijalni doppler ultrazvuk neinvanzivna je metoda koja se preporučuje kod bolesnika s glavoboljom, akutnom hemiparezom ili drugim neurološkim ispadima, pa ju je potrebno primijeniti u prvih 48 sati bolesti (10).

Protrombotički poremećaji su predisponirajući čimbenici rizika za ishemijski moždani udar. U obradu osobito treba uključiti određivanje antitrombina III, proteina C, proteina S, plazminogena, postojanje antifosfolipidnih, antikardiolipinskih protutijela ili lupusnog antikoagulantisa, te razine homocisteina u serumu. Najčešći uzrok hiperkoagulabilnosti u mladih bolesnika s moždanim udarom je hiperhomocisteinemija zbog C677T *MTHFR* mutacija, mutacija faktora V, faktora II, zatim slijedi nedostatak antitrombina III i proteina C. Ishemijski moždani udar uključuje arterijski ishemijski moždani udar te cerebralnu vensku trombozu (3). Kod djece se protrombotički događaji u 20-50% slučajeva očituju kao

Tablica 2. Pretrage koagulacije
Table 2. Coagulation tests

Pretraga Test		Referentni raspon Reference range
PV/PT	1,10	> 0,70
APTV/APTT	23,8	24,0-33,0 s
Fibrinogen	4,6	1,8-4,1 g/L
Agregacija trombocita s ADP-om Platelet aggregation with ADP	54	> 50%
FV	0,65	0,62-1,50 kIU/L
FVII	1,14	0,67-1,43 kIU/L
FVIII	1,62	0,50-1,49 kIU/L
FXII	1,35	0,52-1,64 kIU/L
Protein C aktivnost Protein C activity	129,9	70,0-140,0%
Protein S aktivnost Protein S activity	123,5	48,0-150,0%
Plazminogen Plasminogen	113,3	75,0-150,0%
Antitrombin Antithrombin	119,0	75,0-125,0%
Lupus antikoagulant Lupus anticoagulant	Negativan Negative	

arterijsko-ishemijski moždani udar, a u 33-99% kao sinovenska tromboza (12). Mutacije faktora V (*Leiden*) i protrombina (FII20210A) najčešći su genetički rizični čimbenici za venski tromboembolizam (12, 13).

U naše bolesnice utvrđena je značajno povišena razina homocisteina u krvi. Brojne studije pokazale su povezanost povišene razine homocisteina u krvi s povišenim rizikom za cerebrovaskularnu bolest (14). Smatra se da su blaga i umjerena hiperhomocisteinemija zasad jedini poremećaji koji mogu podjednako uzrokovati juvenilnu arterijsku i vensku trombozu (12). Istraživanje genetskih uzroka moždanog udara povezani su s istraživanjima patofiziologije ishemijske srčane bolesti. Polimorfizmi gena *Leiden* faktor V, Gln506, ACE I/D, *MTHFR* C677T i gena protrombina *G20210A* udruženi su i s rizikom za razvoj ishemijske bolesti srca i moždanog udara (15).

U djevojčice postoji sklonost trombofiliji, ponajprije stoga jer je homozigot za C677T za gen metilentetrahidrofolat reduktaza (*MTHFR*). *MTHFR* je važan enzim u metabolizmu homocisteina te katalizira konverziju 5,10 - metilentetrahidrofolat u 5-metiltetrahidrofolat, koji je predominantan oblik folne kiseline. Gen *MTHFR* ima najmanje dva funkcionalna polimorfizma, C677T i A1298C, pri čemu je *MTHFR* alel C677T povezan sa smanjenom enzimskom aktivnošću, sniženim koncentracijama folata u serumu, plazmi te srednje povišenim plazmatskim koncentracijama homocisteina (16). Homozigotnost C677T za gen *MTHFR* rezultira termolabilnim oblikom metiltetrahidrofolat reduktaze, što uzrokuje hiperhomocisteinemiju (13).

Homocistein nastaje katabolizmom iz esencijalne aminokiseline metionina te je uključen u dva važna metabolička puta: remetilaciju i transulfuraciju. Procesom remetilacije iz homocisteina nastaje metionin, pri čemu je 5-metiltetrahidrofolat donor metilne skupine, a vitamin B12 kofaktor. Stoga se primjenjuje u terapiji hiperhomocisteinemije uz folnu kiselinu. Procesom transulfuracije iz homocisteina nastaje cistationin djelovanjem cistationin β sintetaze te konačno cistin uz vitamin B6 kao kofaktor (16). Homocistein djeluje kao agonist i parcijalni antagonist na mjestu vezivanja glutamata za NMDA i glicinska mjesta na receptoru. Povišene koncentracije homocisteina rezultiraju prekomjernom stimulacijom glutamat-

skih receptora, uzrokujući povećani utok kalcija, što dovodi do oštećenja neurona i akumulacije reaktivnog kisika te vjerojatno apoptoze i neurološkog oštećenja (17).

U djevojčice je također dokazan genotip 4G/4G za inhibitor aktivatora plazminogena (*PAI-1*) te povišene vrijednosti PAI-a1. Inhibitor aktivatora tkivnog plazminogena stvara kompleks s aktivatorom tkivnog plazminogena te je snažan inhibitor fibrinolize (18). U promotorskoj regiji gena *PAI-1* utvrđeno je postojanje specifičnog polimorfizma 4G/5G koji utječe na ekspresiju *PAI-a1*. Osobe genotipa 4G/4G imaju u plazmi koncentraciju *PAI-a1* 25% višu nego osobe genotipa 5G/5G (12). Naime, alel 5G ima dodatno vezno mjesto za represor, što rezultira smanjenom transkripcijom *PAI-a1* (18). Brojne studije su pokazale da je alel 4G dodatni čimbenik rizika za duboke venske tromboze i infarkt miokarda mlađe dobi u kombinaciji s drugim čimbenicima rizika (13). Povišene vrijednosti *PAI-a1* nalaze se u akutnoj fazi moždanog udara, no smatra se da su aleli prave determinante *PAI-a1* ekspresije te da genetski profil za povećanu *PAI-1* ekspresiju može djelovati protektivno za moždani udar. Uloga *PAI-a1* u bolesnika s moždanim udarom mnogo je kompleksnija, jer *PAI-1* vjerojatno sudjeluje i u štetnim i protektivnim putovima u etiologiji arterijske bolesti (19). Epidemiološki podatci pokazali su protektivan učinak alela 4G u cerebrovaskularnim incidentima, a učinak je vjerojatno posljedica djelovanja *PAI-a1* preko drukčijeg mehanizma od fibrinolize (18, 19).

Vjerojatno kumulativni udruženi učinak blaže do umjereno rizičnih varijanti gena uključenih u metabolizam homocisteina imaju značajan učinak na povećanje rizika za razvoj moždanog udara (20).

Moždani udari u djece značajan su uzrok njihovog morbiditeta i invalidnosti (9). Kasne neurološke sekvele, epilepsija te motoričko i kognitivno oštećenje razvijaju se u 90% djece koja su imala moždani udar (7). Rana primjena antikoagulacijske terapije i neuroprotektivnih strategija poboljšava terapijski učinak i ishod moždanog udara u djece, no potrebna su dodatna klinička ispitivanja o djelotvornosti trombolitičke terapije u akutnoj fazi ishemičnog moždanog udara u djece (1, 9). Evaluacija polimorfizma gena koji je specifično udružen s moždanim udarima u djece značajna je za

utvrđivanje povezanosti genetskih uzroka i rizika razvoja moždanog udara (15).

Zahvala

Zahvaljujemo dr. Goranu Pavliši, specijalistu radiologije Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb na pomoći u interpretaciji radioloških nalaza.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Rafay FM, Pontington A, Chiang J, et al. Delay to diagnosis in acute paediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:58-64.
2. Leniček Krleža J, Đuranović V, Lujčić L, et al. The burden of paediatric stroke and cerebrovascular disorders in Croatia. *Int J Stroke*. 2009;4:390-4.
3. Cicieri EF, Cuccarini V, Chiapparini L, Saletti V, Valvassori L. Paediatric stroke: Review of the literature and possible treatment options, including endovascular approach. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:781612. Epub 2011 Jul 7.
4. Lanni G, Catalucci A, Conti L, Di Sibio A, Paonessa A, Gallucci M. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:172168.
5. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003;88:122-4.
6. Tsuji M, Tamura M, Yoshida T, Haruta T. Multiple brainstem infarctions in a boy caused by the angitis of the basilar artery. *Arch Dis Child*. 2011;96:195-6.
7. Steiger HJ, Hanggi D, Turowski B. Cerebral angiopathies as cause of ischemic stroke in children. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:851-6.
8. Witmer C, Ichord R. Crossing the blood brain barrier: clinical interactions between neurologists and hematologists in pediatrics: Advances in childhood arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:20-7.
9. Fox CK, Fullerton HJ. Recent advances in childhood arterial ischemic stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:217-24.
10. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, deVeber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. *Ann Neurol*. 2011;69:130-40.
11. Đuranović V, Mejaški-Bošnjak V, Marušić-Della Marina B, Lujčić L, Leniček Krleža J. Cerebrovaskularne bolesti u djece. *Medix*. 2004;56/57:133-7.
12. Leniček Krleža J. Laboratorijska dijagnostika trombofilije. *Paediatr Croat*. 2005;49:2-7.
13. Alfrević Z, Šimundić AM, Nikolac N, et al. Frequency of Factor II G20210A, Factor V Leiden, *MTHFR* C677T and *PAI-1* 5G/4G polymorphism in patients with venous thromboembolism: Croatian case control study. *Biochemia Medica*. 2010;20:229-35.
14. McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:232-7.
15. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: Comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *Plos One*. 2010;5:e9136.

16. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43:1-7.
17. Poddar R, Paul S. Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death. *J Neurochem.* 2009;110:1095-106.
18. Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluft C, Giltay EJ, Kok FJ, Schouten EG. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly. *Stroke.* 2003;34:2822-8.
19. Abdullah WZ, Idris SZ, Bashkar S, Hassan R. Role of fibrinolytic markers in acute stroke. *Singapore Med J.* 2009;50:604-9.
20. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:402-5.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 AND METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE POLYMORPHISM WITH INCREASED HOMOCYSTEINE LEVELS IN A 14-YEAR-OLD GIRL WITH ISCHEMIC STROKE

T. Trbojević, M. Rastovac, L. Miklić, B. Bunoza, G. Tešović, E. Bilić, N. Barišić

We present a 14-year-old girl with ischemic stroke in the right middle cerebral artery territory, associated with polymorphism 4G/4G plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1:genotype 4G/4G) and homozygous genotype C677T for methylenetetrahydrofolate reductase with consequential hyperhomocysteinemia. In the initial phase, clinical presentation and laboratory results indicated acute disseminated encephalomyelitis and treatment with i.v. globulins and plasmapheresis were carried out. Control MRI with angiography showed a post-ischemic lesion after occlusion of the right internal carotid artery. Analysis of prothrombotic disorders and association with the acquired disorders are significant in evaluating the etiology of ischemic stroke in children. This case shows the variability of etiological inherited and acquired factors in children with stroke and complicated clinical course, which can correspond to acute disseminated encephalomyelitis in the acute phase and also points to the importance of identifying the cause for the possible secondary stroke prevention.

Descriptors: STROKE – diagnosis, therapy; POLYMORPHISM, GENETIC; HOMOCYSTEINE; ADOLESCENT; PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1

Primljeno/Received: 15. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 4. 2012.