

ARTICOLE ORIGINALE

Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji,
Elena Nedalcova, Ninel Revenco.

ALGORITM PENTRU EVALUAREA
PUBERTĂȚII ÎN ARTRITA
JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Călcii
Cornelia, Sprincean Mariana, Feghiu
Ludmila, Lupușor Nadejda, Grîu Corina,
Cuzneț Ludmila, Istratuc Irina,
Capestru Elena, Constantin Olesea,
Calistru Iulea, Groppa Stanislav.

ASPECTE EVOLUTIVE ALE EPILEPSIEI LA
COPII: TRANZIȚIA DE LA COPIL LA ADULT

Elena Nedalcova, Olga Gaidarji, Rodica
Eremciuc, Cușnir Valeriu, Ninel Revenco.

TOMOGRAFIA CU COERENȚĂ OPTICĂ
ANGIOGRAFICĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ
IDIOPATICĂ: REVIU DE LITERATURĂ

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

CONFERINȚA NAȚIONALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ: „ACTUALITĂȚI ÎN PEDIATRIE ȘI IMPACTUL IMUNIZĂRII ASUPRA MORBIDITĂȚII ȘI MORTALITĂȚII COPILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA”

NATIONAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION: “NEWS IN PEDIATRICS AND THE IMPACT OF IMMUNIZATION ON MORBIDITY AND MORTALITY OF CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA”



MINISTERUL SĂNĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

Chișinău, 2023

CONFERINȚA NAȚIONALĂ CU
PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ:

NATIONAL CONFERENCE WITH
INTERNATIONAL PARTICIPATION:

„ACTUALITĂȚI ÎN PEDIATRIE ȘI IMPACTUL
IMUNIZĂRII ASUPRA MORBIDITĂȚII ȘI
MORTALITĂȚII COPIILOR
ÎN REPUBLICA MOLDOVA”

“NEWS IN PEDIATRICS AND THE IMPACT
OF IMMUNIZATION ON MORBIDITY
AND MORTALITY OF CHILDREN IN THE
REPUBLIC OF MOLDOVA”

22-23 SEPTEMBRIE, 2023

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

**Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji,
Elena Nedalcova, Ninel Revenco.**
ALGORITM PENTRU EVALUAREA PUBERTĂȚII
ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

8

**Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji,
Elena Nedalcova, Ninel Revenco.**
ALGORITHM FOR PUBERTY EVALUATION
IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Călcii Cornelia,
Sprincean Mariana, Feghiu Ludmila, Lupușor Nadejda,
Griu Corina, Cuzneț Ludmila, Istratuc Irina,
Capestru Elena, Constantin Olesea,
Calistru Iulea, Groppa Stanislav.**
ASPECTE EVOLUTIVE ALE EPILEPSIEI LA
COPII: TRANZIȚIA DE LA COPIL LA ADULT

12

**Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Calcii Cornelia,
Sprincean Mariana, Feghiu Ludmila, Lupușor Nadejda,
Griu Corina, Cuznet Ludmila, Istratuc Irina,
Capestru Elena, Constantin Olesea,
Calistru Iulea, Groppa Stanislav.**
EVOLUTIONARY ASPECTS OF EPILEPSY IN CHILDREN:
THE TRANSITION FROM CHILD TO ADULT

REVIU DE LITERATURĂ

REVIEW OF THE LITERATURE

**Elena Nedalcova, Olga Gaidarji, Rodica
Eremciuc, Cușnir Valeriu, Ninel Revenco.**
TOMOGRAFIA CU COERENȚĂ OPTICĂ
ANGIOGRAFICĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ
IDIOPATICĂ: REVIU DE LITERATURĂ

24

**Elena Nedalcova, Olga Gaidarji, Rodica
Eremciuc, Cusnir Valeriu, Ninel Revenco.**
OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY
ANGIOGRAPHY IN JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

**Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia,
Galbur Viorica, Tihai Olga, Revenco Ninel.**
BOLILE GENETICE ȘI EPILEPSIA

31

**Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia,
Galbur Viorica, Tihai Olga, Revenco Ninel.**
GENETIC DISEASES AND EPILEPSY

**Vasilachi Dorina, Svetlana Hadjiu, Stela Racoviță,
Olga Tihai, Ninel Revenco, Mariana Sprincean.**
PARTICULARITĂȚI NEUROGENETICE
ÎN SINDROMUL X-FRAGIL

37

**Vasilachi Dorina, Svetlana Hadjiu, Stela Racovita,
Olga Tihai, Ninel Revenco, Mariana Sprincean.**
NEUROGENETIC FEATURES IN
X-FRAGILE SYNDROME

REZUMATE

ABSTRACTS

Comitetul organizatoric:

Președinte: Prof. **Ninel Revenco**, Șefa Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Co-Președinte: Prof. **Smaranda Diaconescu**, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Titu Maiorescu” din București (România)

Membri: Conf. univ. **Olga Cîrstea**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Conf. univ. **Oxana Turcu**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Conf. univ. **Mariana Sprincean**, USMF „Nicolae Testemițanu”
Prof. Dr. **Oana Falup-Pecurariu**, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov (România)
Conf. Dr. **Vasile Valeriu Lupu**, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Comitetul științific-editorial:

Președinte: Prof. **Svetlana Hadjiu**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-Președinte: Prof. Dr. **Laura Trandafir**, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Membri: Prof. **Angela Ciuntu**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Conf. univ. **Angela Cracea**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Conf. univ. **Lilia Romanciuc**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Conf. Dr. **Dana Anton-Păduraru**, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)
Șef lucrări, Dr. **Alina Murgu**, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Moderatori: Acad. Stanislav Groppa, USMF „Nicolae Testemițanu”

22.09.2023

Prof. Ninel Revenco, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Dr. Smaranda Diaconescu, Universitatea „Titu Maiorescu” din București (România)

ȘL Dr. Alina Murgu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Prof. Constantin Spînu, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Conf. Angela Paraschiv, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Olga Burduniuc, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Conf. Olga Cîrstea, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Dr. Laura Trandafir, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

23.09.2023

Prof. Svetlana Hadjiu, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Mariana Sprincean, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Dr. Dana Anton-Păduraru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Prof. Angela Ciuntu, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Jana Bernic, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Dr. Oana Falup-Pecurariu, Universitatea Transilvania din Brașov (România)

Prof. Ecaterina Stasii, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Ala Donos, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Lilia Romanciuc, USMF „Nicolae Testemițanu”

COMITETUL ORGANIZATORIC:

Președinte: Prof. Ninel Revenco, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Co-președinte: Prof. Smaranda Diaconescu, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Titu Maiorescu” din București (România)

Membri: Conf. univ. Olga Cirstea, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. univ. Oxana Turcu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. univ. Mariana Sprincean, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Dr. Oana Falup-Pecurariu, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov (România)

Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

COMITETUL ȘTIINȚIFIC:

Președinte: Prof. Svetlana Hadjiu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-președinte: Prof. Dr. Laura Trandafir, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Membri: Prof. Angela Ciuntu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. univ. Angela Cracea, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. univ. Lilia Romanciuc, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Dr. Dana Anton-Păduraru, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

Șef lucrări, Dr. Alina Murgu, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași (România)

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”, conferință națională (2023 ; Chișinău). Conferința națională cu participare internațională: „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova” = National conference with international participation: „News in pediatrics and the impact of immunization on morbidity and mortality of children in the Republic of Moldova”, 22-23 septembrie, 2023 / comitetul științific-editorial: Svetlana Hadjiu (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2023 (Ridgeone Group (Taicom)). – 94 p. : tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, USMF „Nicolae Testemițanu”, Societatea de Pediatrie din Republica Moldova. – Texte : lb. rom., engl. – Cuprins, rez. paral.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-293-3 (PDF).

616-053.2(082)=135.1=111

A 16



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL
Comanda Nr. 09/0923
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111
taicom@taicom.md | www.taicom.md
022-227-368 | 067-713-082

Agenda

Conferinței naționale cu participare internațională

„Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”

organizată de Departamentul Pediatrie (USMF „Nicolae Testemițanu”), Laboratorul Științific de Pediatrie (IMSP Institutul Mamei și Copilului) și Agenția Națională pentru Sănătate Publică, sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova

22-23 septembrie 2023

Ziua I	22 septembrie 2023
Ora	Tematica și raportul
09:00 – 09:30	Înregistrarea participanților
09:30 – 11:10	SESIUNEA I
Moderatori	St. Groppa, N. Revenco, Sm. Diaconescu (România)
09:30 – 09:50	O privire de ansamblu asupra riscului de cancer pancreatic – există acesta la vârsta pediatrică? Smaranda Diaconescu (România)
09:50 – 10:10	Microbiomul intestinal: noi perspective în boala celiacă Vasile Valeriu Lupu, Ingrith Miron, Anca Adam Raileanu, Ancuța Lupu (România)
10:10 – 10:30	Redescoperind virusul sincițial respirator în patologia pediatrică Oana Falup-Pecurariu (România)
10:30 – 10:50	Terapia rațională a sindromului bronho-obstructiv la copii/ Rational therapy of broncho-obstructive syndrome in children Olesia Reshetilo (Odesa, Ucraina)
10:50 – 11:10	Avantajele și dezavantajele terapiei etiotope în infecțiile respiratorii virale acute la copii/ Плюсы и минусы этиотропной терапии ОРВИ у детей Elena Koloskova (Cernăuți, Ucraina)
11:10 – 11:30	Pauză de cafea
11:30 – 15:30	SIMPOZION: Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în Republica Moldova (Proiect 20.80009.8007.08)
Moderatori	A. Paraschiv, N. Revenco, O. Burduniuc, V. Lupu, E. Stasii
11:30 – 11:45	Particularitățile circulației virusurilor gripale și non-gripale pe parcursul pandemiei de COVID-19 la copii. Svetlana Colac, Mariana Apostol
11:45 – 12:00	Profilul epidemiologic al infecțiilor asociate asistenței medicale în rândul pacienților pediatrici Irina Marga, Angela Paraschiv
12:00 – 12:15	Diagnosticul infecțiilor bacteriene ale tractului respirator la copii. Particularități de prelevare a probelor și interpretare a rezultatelor. (difteria, pertusis, infecții streptococcice) Olga Sofronie, Inna Cristian
12:15 – 12:30	Meningitele bacteriene. Prelevarea și transportarea corectă a probelor pentru testarea microbiologică a meningitei. Oxana Burac, Corina Tighinean

12:30 – 12:45	Importanța testării microbiologice a hemoculturilor. Infecțiile invazive cu bacili gramnegativi rezistenți la antimicrobiene. Maria Anton, Greta Balan
12:45 – 13:00	Noi posibilități de diagnostic a hipersensibilității la medicamente: testul de activare a basofilelor Natalia Șneanina
13:00 – 13:20	Conduita copilului cu wheezing recurent Ecaterina Stasii
13:20 – 14:00	Pauză de prânz
14:00 – 14:10	Analiza complexă a microbiotei intestinale la copii: diagnostic genomic Mariana Ulinici
14:10 – 14:30	Analiza eficacității vaccinului conjugat pneumococic 13-valent și vaccinului Hib împotriva pneumoniei comunitare la copiii sub 5 ani în Republica Moldova Ninel Revenco, Smaranda Diaconescu (România)
14:30 – 14:45	Bariere în asigurarea acoperirii vaccinale optimale – rezultatele studiului privind activitatea de imunizare a lucrătorilor medicali în cadrul Asistenței Medicale Primare Adela Horodișteanu, Vasile Valeriu Lupu (România)
14:45 – 15:00	Strategia de control și combatere a anemiei feriprive la copii Olga Cîrstea
15:00 – 15:15	Agenții bacterieni asociați infecțiilor respiratorii acute la copiii de vârstă mică și profilul rezistenței antimicrobiene după implementarea vaccinului conjugat pneumococic 13-valent în Republica Moldova Dina Bujor, Elena Koloskova (Cernăuți, Ucraina)
15:15 – 15:30	Evaluarea cost-eficienței vaccinului conjugat pneumococic 13-valent în Republica Moldova Ana-Mihaela Balanuța, Oana Falup-Pecurariu (România)
15:30 – 15:50	Pauză de cafea
15:50 – 17:15	SESIUNEA III „Neuropediatria în practica medicală”
Moderatori	Sv. Hadjiu, M. Sprincean, G. Gorbunov, O. Cîrstea
15:50 – 16:10	Aspecte evolutive ale epilepsiei la copii Svetlana Hadjiu
16:10 – 16:30	Convulsiile febrile și statusul epiepticus la copii, abordare clinico-diagnostică Cornelia Călcîi
16:30 – 16:45	Tulburările de somn la copiii cu epilepsie Nadejda Lupușor
16:45 – 17:00	Bolile genetice și epilepsia Mariana Sprincean
17:00 – 17:15	Caz clinic de Mucopolisaharidoză tip I Galina Gorbunov
17:15 – 17:30	Întrebări și discuții.

Ziua II	23 septembrie 2023
Ora	Tematica și raportul
09:00 – 09:25	Înregistrarea participanților
09:25 – 11:30	SESIUNEA I „Probleme actuale în pediatrie”
Moderatori	A. Murgu, L. Romanciuc, A. Donos
09:25 – 09:45	Artralgia la copil – cutia pandorei Alina Murgu (România)
09:45 – 10:00	Algoritm pentru evaluarea pubertății în artrita juvenilă idiopatică Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Elena Nedeadcova, Ninel Revenco, Alina Murgu (România)
10:00 – 10:15	Importanța testărilor genetice în conduita copiilor cu cardiomiopatie hipertrofică Adela Stamati, Natalia Ușurelu, Ninel Revenco
10:15 – 10:30	Obezitatea și factorii de risc pentru bolile cardiovasculare Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
10:30 – 10:45	Microbiota copilului în primele 1000 de zile de viață Dorina Rotaru
10:45 – 11:00	Optimizarea supravegherii și controlul infecției cu rotavirus și impactul implementării vaccinării la copii Ala Donos, Ludmila Bîrcă, Albina-Mihaela Iliev, Tatiana Alsaliem
11:00 – 11:15	Imunofenotipare limfocitară Natalia Șneanina
11:15 – 11:30	Managementul nutrițional al copilului cu fibroză chistică (mucoviscidoză) Dana Teodora Anton-Păduraru
11:30 – 12:00	Pauză de cafea
12:00 – 13:30	SESIUNEA II „Afecțiunile nefro-urinare la copii”
Moderatori	A. Ciuntu, J. Bernic, A. Donos
12:00 – 12:15	Sindromul hemolítico-uremic la copil - particularități evolutive și tratament Svetlana Beniș
12:15 – 12:30	Pielonefrita xantogranulomatoasă la copii Jana Bernic, Victoria Celac, Victor Roller, Virgil Petrovici, Adrian Revenco
12:30 – 12:45	Leziunea renală acută și boala cronică de rinichi la copii - interacțiuni evolutive Angela Ciuntu
12:45 – 13:00	Aspecte clinico-paraclinice în rinichiul dublu la copii Jana Bernic, Angela Ciuntu, Victor Roller, Virgil Petrovici, Adrian Revenco, Artur Sirghi
13:00 – 13:15	Diagnosticul infecțiilor urinare la copii. Rezistența la antimicrobiene a agenților patogeni urinari prioritari în domeniul pediatriei Livia Țapu, Irina Lozneau
13:15 – 13:30	Managementul infecției tractului urinar la copii Ludmila Bocearova
13:30 – 14:30	Întrebări și discuții. Încheierea lucrărilor conferinței

ALGORITHM FOR PUBERTY EVALUATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

¹ Pediatric Department, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy

² Unit of Rheumatology, Mother and Child Healthcare Institute

SUMMARY

Keywords: puberty, juvenile idiopathic arthritis, algorithm, children

Introduction. Puberty is a dynamic period of physical growth, sexual maturation, and psychosocial between childhood and adulthood. It is important to understand the primary physiologic changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and in adrenal androgen and growth hormone production that underlie the normal pubertal milestones. To address disorders of puberty, assessment of pubertal status needs to be incorporated into routine care of adolescents with chronic disease. *The aim* of the current paper was to elaborate an practical algorithm for clinicians monitoring for children with known chronic diseases. *Material and methods* are based on results of the research study regarding hypothalamic-pituitary-peripheral axis in children with juvenile idiopathic arthritis. Our personal data was compared with valuable information from a systemic review on following key-words from Medline database: puberty, JIA, gonades, HPG axis, pubertal disorders. Thus, we designed a practical step-wise approach for pubertal development in children with JIA. *Results and discussions.* According to our ongoing study, late onset of puberty was noted in 24.44% of JIA pubertal patients. Gender differences revealed more frequent pubertal disorders in boys (36.84%) compared to girls. Serum testosterone in boys revealed low values in 5.3% of cases compared to girls, with significant statistical differences between groups ($p < 0.00001$). The extensive differential diagnosis of delayed puberty requires a systematic and focused approach to evaluation. Six monthly pubertal assessments from the age of 9 years is now recommended as part of the updated international standards and should be included in monitoring of chronic diseases. *Conclusions.* The clinician should follow a standartized algorithm in order to identify promptly potential pubertal disorders in children with chronic diseases, based on the example of juvenile idiopathic arthritis.

REZUMAT

ALGORITM PENTRU EVALUAREA PUBERTĂȚII ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Cuvinte cheie: pubertate, artrită juvenilă idiopatică, algoritm, copii

Introducere. Pubertatea este o perioadă dinamică de creștere fizică, maturizare sexuală și psihosocială între perioada de copilărie și cea de adult. Este important să înțelegem modificările fiziologice primare ale axei hipotalamo-hipofizo-gonadale (HPG) și ale producției de androgeni suprarenali și hormoni de creștere care stau la baza startului pubertar normal. Pentru a aborda tulburările pubertății, evaluarea dezvoltării pubertare trebuie să fie încorporată în îngrijirea de rutină a adolescenților cu boli cronice. *Scopul lucrării* actuale a fost de a elabora un algoritm practic pentru activitatea clinică de a monitoriza pubertatea copiilor cu boli cronice cunoscute. *Materialul și metodele* se bazează pe rezultatele studiului de cercetare privind axa hipotalamo-hipofizo-periferică la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. Datele noastre personale au fost comparate cu informații valoroase dintr-un review sistemic privind următoarele cuvinte cheie din baza de date Medline: pubertate, AJI, gonade, axa HPG, tulburări pubertare. Astfel, am proiectat un algoritm practic de evauare în trepte a dezvoltării pubertare la copiii cu AJI. *Rezultate și discuții.* Conform studiului nostru prospectiv, debutul tardiv al pubertății a fost observat la 24,44% dintre pacienții pubertari cu AJI. Diferențele de gen au relevat dereglări ale pubertății mai frecvente la băieți (36,84%) comparativ cu fetele. Testosteronul seric la băieți a evidențiat valori scăzute în 5,3% din cazuri față de fete, cu diferențe statistice semnificative între grupuri ($p < 0,00001$). Un diagnostic diferențial extins al dereglărilor de pubertate necesită o abordare sistematică și direcțională a evaluării. Evaluările pubertare la fiecare 6 luni de la vârsta de 9 ani sunt acum recomandate ca parte a standardelor internaționale

actualizate și ar trebui incluse în monitorizarea bolilor cronice. *Concluzii.* Clinicianul ar trebui să urmeze un algoritm standardizat pentru a identifica cu promptitudine potențialele tulburări pubertare la copiii cu boli cronice, pe baza exemplului de artrită juvenilă idiopatică.

Introduction. Puberty is the transition period between childhood and adulthood which takes place in several sequential stages controlled by neuroendocrine factors that regulate the onset and progression to sexual maturity.[1] Generally, it begins between the age of 8 and 14 years and it is a dynamic period of physical growth, sexual maturation, and psychosocial achievement. [2] Every physician caring for children should be concerned about the normalcy of pubertal development and menstrual patterns. [3]

An understanding of HPG activity and the growth pattern in infancy and childhood is useful because it places the physical changes associated with puberty into context. [4] Recognizing when variations are normal and when referral for further evaluation is indicated is an important skill. [2] Knowledge of a child's growth pattern in the years prior to the onset of puberty can help to predict pubertal timing.[4]

The onset of puberty is sexually dimorphic, occurring earlier in girls than in boys and exhibiting partly sex-specific impact on health. [5]

It is important to understand the primary physiologic changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and in adrenal androgen and growth hormone production that underlie the normal pubertal milestones.

Normal puberty results from sustained, mature activity of the HPG axis. The HPG axis is active during three phases of development: fetal, neonatal, and adult, with puberty being the period of transition to mature function. [3] There is a natural variation in the timing of events in and around puberty the basic underlying processes are common to all healthy human beings. [4] Hormones are largely responsible for the integrated communication of several physiological systems responsible for modulating cellular growth and development.[6]

During puberty, the hypothalamus—pituitary—gonadal (HPG) axis is activated, leading to increases in luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and sex steroids (testosterone and estradiol) levels. [7]

The rise in gonadal sex steroid production following gonadal stimulation is responsible for changes in many tissues including the genitalia, skin, breast, brain, muscle, and bone. [4]

It is considered that puberty is clinically delayed if sexual maturation has not become apparent by age 14 years in boys or age 13 years in girls. This clinical diagnosis is also made in the absence of menarche by age 16 years or in the absence of menarche within 5 years of pubertal onset. Using these criteria, approximately 2.5% of healthy adolescents will be identified as having pubertal delay. Most are boys. [8]

Normal onset and progression through puberty are surrogate markers of general good health in a young person with a chronic disorder. [9]

Pubertal disorders in the context of chronic disease especially in those with chronic inflammatory disorders or those requiring prolonged periods of treatment with glucocorticoid are common reasons for referral to the paediatric endocrine clinic.[9]

The aim of the current paper was to elaborate an working algorithm for clinicians monitoring for children with known chronic diseases.

Material and methods are based on results of the research study regarding hypothalamic-pituitary-peripheral axis in children with juvenile idiopathic arthritis. We took into consideration obtained data from the prospective study conducted during 2018-2022 in Rheumatology Clinic from Mother and Child Healthcare Institute from Chisinau, Republic of Moldova. Our personal data was compared with valuable information from a systemic review on following key-words from Medline database: puberty, JIA, gonades, HPG axis, pubertal disorders. Thus, we designed a practical step-wise approach for pubertal development in children with JIA.

Current study was approved within the Ethical Committee from the Doctoral School of the „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy from the Republic of Moldova.

Results and discussions. The extensive differential diagnosis of delayed puberty requires a systematic and focused approach to evaluation. [8]

Initial evaluation of a child with abnormal pubertal timing may be conducted by the primary care physician and includes a thorough history, physical examination (including careful assessment of growth and pubertal stage), and initial diagnostic studies. [10]

The family history of the subject comprising the timing of puberty in the parents and physical examination may provide clues regarding the cause of DP. [1]

Careful measurement of growth and determination of sexual maturity are the initial steps in physical assessment. Early signs of sexual development, unnoticed by the patient, may eliminate the need for a costly evaluation. A careful physical examination can help to identify the stigmata of unsuspected congenital syndromes. [8]

To address delayed puberty, assessment of pubertal status (by examination for breast stage in girls and testes volume for boys) needs to be incorporated into routine care of adolescents with chronic disease.[9]

According to our prospecting study, The onset of puberty occurred physiologically in only 75.56% of cases in pubertal children. On the other hand, late onset of puberty was noted in 24.44% of cases.

By sexes, physiological puberty in girls was assessed in 84.62% cases, and in boys in 63.16% cases. Thus, the late

onset of puberty was found more frequently in boys in 36.84% compared to the subgroup of girls in 15.38% cases ($\chi^2 = 2.73$; $df=1$; $p=0.09$). There were no cases of precocious puberty in both girls and boys.

At follow up, a pattern slowly progressive of puberty was assessed in 26.67% of the overall study subgroup, more frequently in the case of boys (36.84%) compared to the subgroup of girls (19.23%). An allarmant issue is to be noted 8.89% cases of children with stagnant puberty. But delayed puberty was detected in boys in 15.79% compared to girls with 3.85% cases. The application of statistical analysis using the method of contingency tables between the subgroups of girls and boys reveals slightly statistically significant differences ($\chi^2 = 4.52$; $df=2$; $p=0.1$).

Our suggested approach to monitoring puberty is summarized in Fig. 1 when dealing with a child with a chronic disease, like the context of a juvenile idiopathic arthritis case scenario.

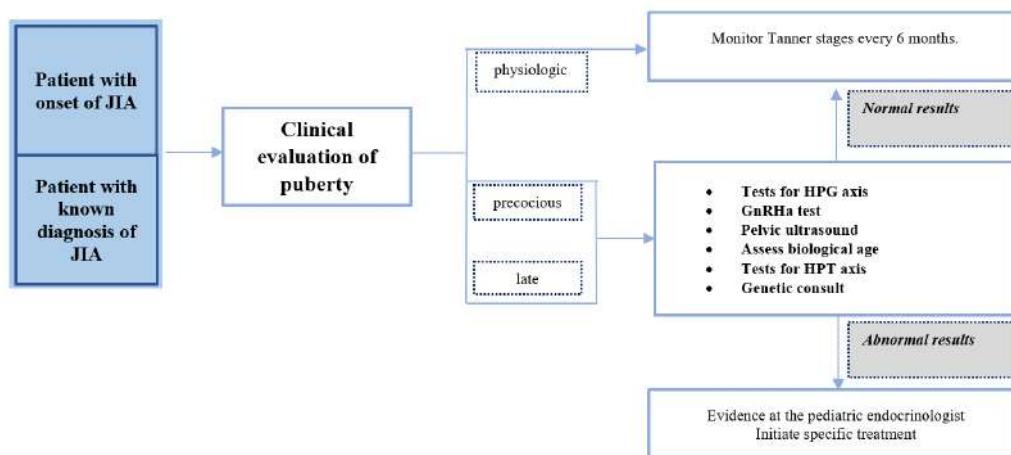


Fig. 1. Proposed algorithm for pubertal follow up (physiology and pathology) in children with onset or known diagnosis of JIA

JIA – juvenile idiopathic arthritis; HPG – hypothalamic-pituitary-gonadal axis; HPT – hypothalamic-pituitary-thyroid axis; GnRHa – gonadotropin-releasing hormone agonist test.

According to our data, HPG hormonal tests are very important for JIA patients. The incidence of low FSH values in boys was found to be higher (15.8%) compared to the group of girls (11.5%). LH values correspond to age and sex norms in 95.6% of cases. In the group of girls, the analysis of peripheral hormones preferred by the female sex - estrogens and progesterone, did not reveal any hormonal dysfunctions. In the case of boys, according to laboratory reference data, serum testosterone analysis revealed low values in 5.3% of cases. For girls, 100% of

them have testosterone values between 50% and 97.5%. The application of contingency tables for interpretation according to the percentile system revealed significant statistical differences between girls and boys ($\chi^2 = 25.01$; $df=3$; $p<0.00001$).

Based on our study we established that pituitary hormones – LH and FSH, correlate moderately, inversely proportionally with the child's age at enrollment in the research, $r= -0.339$ for LH and $r= -0.468$ for FSH. Also,

LH and FSH correlate directly proportionally, to a lesser extent with IGF₁ and IGF-BP₃. Thus, for IGF₁, was recorded an r value of 0.177 for LH and r=0.169 for FSH. Respectively, compared to IGF-BP₃, LH correlates moderately with r=0.234, and with FSH – r=0.205.

Reference intervals are an essential tool against which to evaluate results of individual patients for clinical decision-making. Continuous reference intervals are a superior method for determining intervals where values vary with age. Continuous intervals avoid problems with arbitrary age partitions, sharp differences between age group, and data sparsity. [11]

A child with a delayed bone age will have more growth ‘potential’ than a child with a skeletal age that is equivalent to chronological age and they are more likely to progress into puberty late, reflecting the fact that pubertal timing is more closely linked to skeletal maturation than chronological age.[4]

Shorter children with bone age delay will therefore tend to have a more prolonged period of pre-pubertal growth than children without bone age delay which helps to explain why they can overtake taller peers even if the magnitude of the pubertal growth spurt is similar. The term ‘constitutional delay of growth and puberty’ (CDGP) is frequently used to describe the growth pattern of an individual who grows relatively slowly for physiological reasons, has bone delay and as a result progresses into puberty relatively late. This term helpfully links the relatively slow growth of many short children to their relatively late progress into puberty. In such children there is frequently a family history of a similar growth pattern with late progress into puberty.[4]

Conversely, those children that have relatively rapid growth after birth, reaching a higher centile by 2-4 years of age, and have an advanced bone age are more likely to progress into puberty at an earlier stage. This pattern can be described as constitutional advancement of growth.[4]

Six monthly pubertal assessments from the age of 9 years is now recommended as part of the updated international standards of care for boys and should be included in monitoring of chronic diseases.[9]

Conclusions

Management of pubertal disorders in the young person with chronic ill health needs to be in close collaboration with the numerous clinicians managing the primary condition, the adolescent and the family. The clinician should follow the simple steps from the algorithm in order to identify promptly potential pubertal disorders.

Bibliography.

1. Bozzola, M., Bozzola, E., Montalbano, C., Stamati, F.A., Ferrara, P., Villani, A.: Delayed puberty versus hypogonadism: A challenge for the pediatrician, *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* (2018), 23(2), page.57-61, DOI: 10.6065/apem.2018.23.2.57
2. Pinyerd, B., Zipf, W.B.: Puberty: Timing is everything. *Pediatr Ann.* (2007) 35, page.916–922; <https://doi.org/10.3928/0090-4481-20061201-03>
3. Bordini, B., Rosenfield, R.L.: Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty, *Pediatrics in Review* (2011), 32(6). Page.223-229, DOI: 10.1542/pir.32-6-223
4. Wood, C.L., Lane, L.C., Cheetham, T.: Puberty: Normal physiology (brief overview), *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (2019), 33(3), page. 1-16; DOI: 10.1016/j.beem.2019.03.001
5. Cousminer, D.L., Widén, E., Palmert, M.R.: The genetics of pubertal timing in the general population: recent advances and evidence for sex-specificity HHS Public Access. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* (2016), 23, page.57–65; <https://doi.org/10.1097/MED>
6. Kraemer, W.J., Ratamess, N.A., Hymer, W.C., Nindl, B.C., Fragala, M.S.: Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise, (2020), 11, page.1-25; DOI: 10.3389/fendo.2020.00033
7. Peper, J.S., Brouwer, R.M., van Leeuwen, M., Schnack, H.G., Boomsma, D.I., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E.: HPG-axis hormones during puberty: A study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. *Psychoneuroendocrinology.* 35, 133–140 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.025>
8. Rosen, D.S., Foster, C.: Delayed Puberty. *Pediatr Rev.* (2001) 11, page.309–315
9. Kao, K.T., Denker, M., Zacharin, M., Wong, S.C.: Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 33, 1–23 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.009>
10. Elchuri, S. V., Momen, J.J.: Disorders of Pubertal Onset. *Primary Care - Clinics in Office Practice.* 47, 189–216 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.02.001>
11. Holmes, D.T., van der Gugten, J.G., Jung, B., McCudden, C.R.: Continuous reference intervals for pediatric testosterone, sex hormone binding globulin and free testosterone using quantile regression. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab.* (2021), 22, page.64–70; <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.10.005>

© HADJIU SVETLANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}, CĂLCĂI CORNELIA^{1,2}, SPRINCEAN MARIANA^{1,2},
FEGHIU LUDMILA^{1,3}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, ISTRATUC IRINA^{1,2},
CAPESTRU ELENA¹, CONSTANTIN OLESEA¹, CALISTRU IULEA¹, GROPPA STANISLAV^{1,3}

ASPECTE EVOLUTIVE ALE EPILEPSIEI LA COPII: TRANZIȚIA DE LA COPIL LA ADULT

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul Național de Epileptologie

REZUMAT

Cuvinte cheie: epilepsie (EP), copil, adult, tranziție, transfer

Introducere. Epilepsia (EP), una din cele mai frecvente boli cronice ale copilăriei, poate afecta și adultul, de aceea necesită transferul îngrijirii la serviciile oferite de specialiștii adulți, la o vârstă potrivită. Tranziția de la un sistem de îngrijire pediatrică la cel al adultului este o provocare pentru mulți tineri cu EP și familiile lor. Acest lucru trebuie să fie abordat cu acuratețe în toate sistemele de sănătate. *Scop.* Studiul și-a propus să analizeze aspectele evolutive ale EP prin analiza unui lot de copii mai mari de 12 ani, care au dezvoltat boala la vârsta de sugar și copil, pentru identificarea perspectivelor acestor pacienți și dezvoltarea unui model conceptual de tranziție a bolii de la copii la adult. *Metode.* A fost efectuat un studiu observațional asupra unui lot de 89 copii (b – 58,4%, f – 41,6) cu vârsta mai mare de 12 ani, care au prezentat diverse tipuri de EP la vârsta de sugar (49 cazuri) și copil (40 cazuri – 45%). Analiza statistică: test t-Student. *Rezultate.* S-a constatat că din cei 89 copii evaluați 55% au prezentat diverse sindroame epileptice la vârsta infantilă, iar 45% – la vârsta copilăriei. Evoluția bolii a fost variabilă, în funcție de factorul cauzal, tipul acceselor convulsive, specificul sindromului epileptic, gradul afectării SNC cu prognostic favorabil prin remiterea acceselor la vârsta copilăriei sau cu prognostic nefavorabil cu continuarea crizelor, dezvoltarea altor tipuri de epilepsie la vârsta adolescenței sau cea adultă, sau tulburări severe cognitive, comportamentale, motorii, retard mental, până la prognostic infaust – prin deces, cu afectarea severă a calității vieții acestor pacienți. O parte din copii – 49 cazuri (55%), au necesitat transfer către serviciile de îngrijire ale adulților. *Concluzii.* Studiul nostru a arătat că mai mult de jumătate din cazurile cu EP ale copilăriei necesită continuarea îngrijirii la vârsta de adult. Este necesar de elaborat modele conceptuale cu privire la abordarea domeniilor potențiale ale vieții pacienților cu EP care necesită transfer către serviciile adulților, pentru eficientizarea diagnosticului, îmbunătățirea tratamentului, identificarea barierelor posibile și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

SUMMARY

EVOLUTIONARY ASPECTS OF EPILEPSY IN CHILDREN: THE TRANSITION FROM CHILD TO ADULT

Key words: epilepsy (EP), child, adult, transition, transfer

Introduction. Epilepsy (EP), one of the most common chronic diseases of childhood, can also affect adults, so it requires the transfer of care to the services offered by adult specialists, at an appropriate age. The transition from a pediatric to an adult system of care is challenging for many young people with PD and their families. This needs to be addressed accurately in all health systems. *Purpose.* The study aimed to analyze the evolutionary aspects of PE by analyzing a group of children older than 12 years, who developed the disease in infancy and childhood, in order to identify the perspectives of these patients and develop a conceptual model of the transition of the disease from children to adults. *Methods.* An observational study was conducted on a group of 89 children (b – 58.4%, f – 41.6) older than 12 years, who presented various types of PE in infancy (49 cases) and child (40 cases – 45%). Statistical analysis: Student's t-test. *Results.* It was found that of the 89 evaluated children, 55% presented various epileptic syndromes in infancy, and 45% – in childhood. The evolution of the disease was variable, depending on the causative factor, the type of seizures, the specifics of the epileptic syndrome, the degree of CNS involvement. with a favorable prognosis by remission of seizures

in childhood, or with an unfavorable prognosis with the continuation of seizures, the development of other types of epilepsy in adolescence or adulthood, or severe cognitive, behavioral, motor disorders, mental retardation, up to an inauspicious prognosis - by death, severely affecting the quality of life of these patients. Some of the children – 49 cases (55%) required transfer to adult care services. *Conclusions.* Our study showed that more than half of childhood PE cases require continued care into adulthood. It is necessary to develop conceptual models regarding the approach to the potential domains of the life of patients with PD that require transfer to adult services, in order to make diagnosis more efficient, improve treatment, identify possible barriers and improve the quality of life of these patients.

Introducere. Epilepsia (EP) este una dintre cele mai frecvente boli neurologice cronice în copilărie, o tulburare complexă care afectează sănătatea psihologică, independența, adaptarea emoțională și angajarea în câmpul muncii a pacienților adulți. Tratamentul standard pentru EP se face prin monoterapie cu un medicament antiepileptic (MAE) sau terapie adjuvantă dacă încercările cu monoterapie nu au dus la libertatea de convulsii. Diverse tipuri de terapii (dieta ketogenă) și intervenții chirurgicale oferă opțiuni suplimentare de tratament pentru pacienții cu EP intratabilă din punct de vedere medical [1]. Studiile din literatură relatează că, convulsiile se remit la aproximativ 50% dintre pacienți în timpul copilăriei. Restul vor deveni adulți care în continuare necesită transfer de tranziție la un furnizor de asistență medicală pentru adulți, deoarece ei vor continua să aibă EP și vor avea nevoie de îngrijire pe termen lung [2]. Transferul de tranziție este o modalitate de transmitere „transfer” a îngrijirii, ceea ce înseamnă „predarea” unui pacient din îngrijirea pediatrică către un epileptolog adult. „Tranziția” îngrijirii reprezintă o mișcare planificată și coordonată a adolescenților din mediul de pediatrie (orientat spre copil și centrat pe familie), la mediul de îngrijire orientat spre adulți [3]. În cazul în care nu există o tranziție atentă sau un transfer bine planificat, apare un risc crescut de întrerupere a tratamentului și agravarea simptomelor [2, 4]. În unele țări există modele de transfer bine gândite, însă datele din literatură pe marginea acestei probleme sunt limitate.

Scop. Studiul și-a propus să analizeze aspectele evolutive ale EP prin analiza unui lot de copii mai mari de 12 ani, care au dezvoltat boala la vârsta de sugar și copil, pentru identificarea perspectivelor acestor pacienți și dezvoltarea

unui model conceptual de tranziție a bolii de la copil la adult.

Metode. A fost efectuat un studiu observațional asupra copiilor cu EP. Criterii de includere: epilepsia cu debut în perioada de sugar și copil, vârsta copilului > 12 ani. Au fost analizate 89 dosare ale copiilor cu EP (b – 58,4%, f – 41,6), care au prezentat diverse tipuri de sindroame epileptice la vârsta de sugar (49 cazuri) și copil (40 cazuri – 45%). A fost estimată anamneza pacienților, fișele medicale, rezultatele examinărilor, metoda de tratament, evoluția bolii și particularitățile neurodezvoltării. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul testului t-Student.

Rezultate. Am analizat 89 dosare a copiilor cu EP (vârsta mai mare de 12 ani) care au prezentat boala la vârsta de sugar și copil. Am analizat evoluția bolii și necesitatea transferului de la îngrijirea pediatrică, prin pregătirea actelor necesare, către cea a adultului. Rezultatele sunt expuse în tabelul de mai jos (tabelul 1). S-a constatat că din cei 89 copii evaluați 55% au prezentat diverse sindroame epileptice la vârsta infantilă, iar 45% – la vârsta copilăriei. Evoluția bolii a fost variabilă, în funcție de factorul cauzal, tipul acceselor convulsive, specificul sindromului epileptic, gradul afectării SNC. Prognostic nefavorabil cu deces s-a depistat în 13 (14,6%) cazuri. La o parte din copii – 27 (30,4%), crizele s-au remis în perioada copilăriei. Crizele au continuat la 49 (55%) copii. La acest lot de copii în majoritatea cazurilor s-au depistat tulburări neurologice și de dezvoltare cu divers grad de severitate, tulburări cognitive, comportamentale, motorii, retard mental, cu afectarea severă a calității vieții acestor pacienți. O parte din copii – 49 cazuri (55%), au necesitat continuarea supravegherii prin transfer către serviciile de îngrijire ale adulților (figura 1).

Tabelul 1

Tipuri de epilepsie diagnosticate în copilărie, evoluție, prognostic și necesitatea transferului la îngrijire adultă

Tipul epilepsiei	Nr. (abs.)	Vârsta de debut	Tipul evoluției	Transfer (abs., %)
Epilepsia sugarului cu accese focale migratorii	3	Sugar	Chirurgie Deces (3 cazuri)	0

Sindromul West	7	Sugar	Dezvoltare cognitivă normală Tulburări neurologice și de dezvoltare severe Retard în neurodezvoltare Deces (4 cazuri)	3 (42,8)
Epilepsia mioclonică a sugarului	4	Sugar	Însănătoșire (până la 5 ani de la începutul crizelor) Probleme în neurodezvoltare sau comportamentale	2 (50)
Epilepsia infantilă benignă	6	Sugar	Însănătoșire Crizele continuă	2 (33)
Epilepsia familială infantilă benignă	4	Sugar	Însănătoșire (crizele se rezolvă de obicei la vârsta de 2 ani)	1 (25)
Sindromul Dravet	3	Sugar	Tulburări neurologice și de dezvoltare severe Retard în neurodezvoltare Deces (2 cazuri)	1 (33)
Encefalopatia mioclonică cu tulburări non-progresive	4	din prima zi de viață până la 5 ani (vârf 12 luni)	Prognostic nefavorabil (1 caz) Tulburări neurologice și de dezvoltare severe	3 (75)
Epilepsii structurale (posthipoxice, postinfecțioase, posttraumatice, Scleroza tuberoasă)	18	Sugar și copil	Însănătoșire Prognostic nefavorabil (2 copii) Tulburări neurologice și de dezvoltare severe	16 (88,9)
Convulsii febrile plus	4	Copil	Însănătoșire după vârsta de 6 ani Convulsii febrile după vârsta de 6 ani Încetarea convulsiilor înainte de pubertate	1 (25)
Sindromul Panayotopoulos	3	Copil	Prognosticul bun (încetarea convulsiilor în decurs de 2-3 ani de la prima criză)	1 (33,3)
Epilepsia cu crize mioclonic atonice	4	Copil	Convulsiile se remit la 2 - 4 ani de la debut Pot apărea tulburări cognitive	1 (25)
Epilepsia benignă cu vârfuri centro-temporale	5	Copil	Prognostic bun Convulsiile dispar până la 16 ani	2 (40)

Epilepsia de lob frontal autosomal-dominantă nocturnă (ADNFLE)	3	Copil	Durează pe tot parcursul vieții	3 (100)
Epilepsia occipitală a copilului cu debut tardiv (tipul Gastaut)	4	Copil	Crizele încetează (2 – 5 ani) Sau persistă	2 (50)
Epilepsia cu absențe mioclonice	4	Copil	Crizele continuă Risc de a dezvolta alte tipuri de convulsii	4 (100)
Sindromul Lennox-Gastaut	2	Copil	Retard mental Deces (1 caz)	1 (50)
Encefalopatia epileptică cu spike-unda continuă	4	Copil	Întârzieri globale de dezvoltare	4 (100)
Sindromul Landau-Kleffner	2	Copil	Prognostic bun Impact asupra calității vieții	2 (100)
Epilepsia cu absențe a copilului	5	Copil	Prognostic bun Dezvoltarea altor sindroame (epilepsia cu absențe juvenile și epilepsia mioclonică juvenilă)	2 (40)

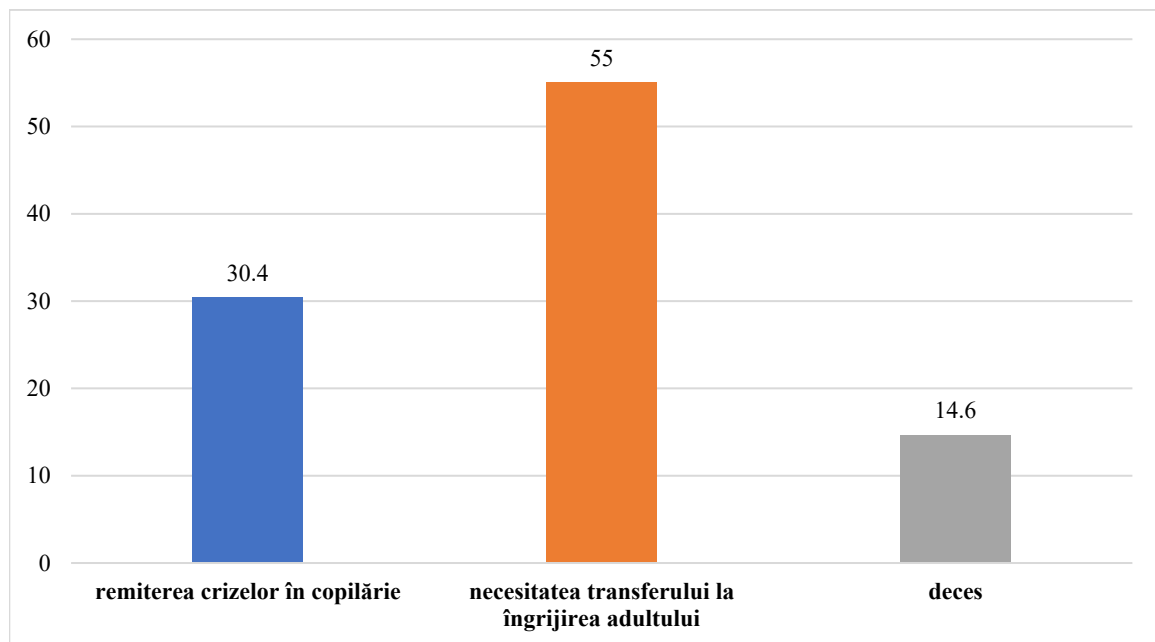


Fig. 1. Evoluția epilepsiei în lotul studiat, %.

Rezultatele studiului notifică că evoluția EP la copii poate fi diferită, de la prognostic favorabil cu remiterea acceselor convulsive în copilărie, până la evoluție nefavorabilă prin

tulburări severe de neurodezvoltare și comportamentale, retard mental și motor, sau deces. Unele epilepsii cu debut în copilărie generează convulsii pe tot parcursul vieții,

alte pot dezvolta alte tipuri de EP la vârsta de adolescent sau adult. În studiul nostru am constatat că aproximativ 55% din epilepsiile copilului necesită transfer către îngrijirea adultului.

Discuții. S-a efectuat o analiză a datelor din literatură cu privire la evoluția epilepsiei (EP) și necesitatea tranziției din serviciile pediatrice către cele ale adultului. EP, fiind cea mai frecventă afecțiune neurologică în copilărie și adolescență, are o incidență de aproximativ cinci până la șapte cazuri la 10.000 de copii de la naștere până la vârsta de 15 ani și o prevalență de cinci la 1.000 de copii [1, 5]. Fiind o boală neurologică cronică a copilăriei, EP se poate asocia cu probleme neurologice comorbide (56%), inclusiv deficiențe motorii, dificultăți de învățare, probleme de comportament (dificultăți emoționale și relaționale – > 25%) și probleme de sănătate mintală. În aproximativ o jumătate din cazuri EP se tratează în copilărie. Există, însă, cazuri când EP nu se remite în copilărie, în cele din urmă devine necesar tranziția și transferul din sistemul de sănătate pediatric la cel de îngrijire a adulților, așa cum a fost demonstrat și în studiul nostru.

Unele dovezi științifice indică faptul că mulți dintre pacienții cu EP cu debut în copilărie au dificultăți sociale majore la vârsta adultă, chiar dacă EP din perioada copilăriei s-a rezolvat. Acest lucru trebuie studiat, deoarece afectează calitatea vieții acestor pacienți. Totodată, EP poate avea efecte majore asupra dezvoltării normale a adolescenților, iar atitudinile societății față de astfel de persoane confundă această perioadă dificilă din viața tinerilor cu EP [1, 5].

Sunt disponibile foarte puține date obiective care ne-ar ajuta la proiectarea modelelor de îngrijire pentru tinerii cu EP. Cu toate acestea, pe baza literaturii disponibile, dar și a experienței noastre clinice, se pare că un program de tranziție cu privire la pregătirea copiilor în scopul trecerii în îngrijirea adulților este cel mai recomandat să deincepă în timpul copilăriei și adolescenței. Transferul formal la serviciile pentru adulți poate fi asistat de o clinică de tranziție, prezentată de specialiști comuni în EP pediatrică și adulți [1, 6, 7].

Cu regret, problemele din EP nu se remit la vârsta copilăriei, poate chiar se dublează, deoarece la vârsta adultă acești pacienți se confruntă cu probleme sociale semnificative în ceea ce privește angajarea în câmpul muncii și viața independentă. Observațiile studiilor mari de urmărire pe termen lung (efectuate în diferite țări) bazate pe populație, au constatat că influența EP asupra rezultatului social este mai mare decât în alte grupuri de control al bolilor cronice din copilărie (de exemplu: comparația rezultatelor sociale ale copiilor cu EP absentă a copilăriei și artrită reumatoidă juvenilă). În grupul cu EP ratele

de muncă necalificată și dificultățile comportamentale și psihiatrice au fost mai mari [2, 5, 7, 8]. Astfel, EP deseori afectează sănătatea psihologică, prin privarea următoarelor abilități: independența persoanei, adaptarea emoțională și angajarea pacienților adulți [1, 2, 5, 8].

Eficacitatea tratamentelor antiepileptice este măsurată în mod obișnuit prin libertatea de convulsii sau reducerea semnificativă a frecvenței convulsiilor (până la 50%) [1, 3, 6, 9]. Cu toate acestea, în ultimii ani, există o recunoaștere tot mai mare a valorii tratamentelor cu MAE asupra sănătății pacienților [1, 3]. O măsură de certitudine a beneficiului tratamentului este ameliorarea calității vieții pacientului cu EP, prin asigurarea reducerii crizelor sau libertății de acestea [1, 3, 8, 9]. Chestionarele (deosebit de importante pentru relevanța rezultatului unui tratament în afecțiunile cronice) sunt utilizate pentru a capta și cuantifica experiența pacientului cu privire la eficacitatea medicamentelor și impactul terapiei asupra calității vieții sale.

Conform rezultatelor unor studii, EP cu debut în copilărie în ~50% din cazuri nu se remite [3, 5, 8, 9]. Se menționează că există trei modele recunoscute de evoluție a EP infantile: (1) modelul 1: *epilepsie cu debut în copilărie* (un exemplu: EP benignă cu vârfuri centro-temporale – sau EP rolanică din copilărie, de obicei se remite spre sfârșitul adolescenței), care se prezintă cu convulsii susceptibile de a se remite în timpul adolescenței (comorbiditățile asociate, cum ar fi deficitul cognitiv și tulburările de comportament pot persista până la adolescență și la vârsta adultă) [5]; (2) modelul 2: *epilepsia cu debut în copilăria timpurie sau în copilărie* (un exemplu este sindromul West și scleroză tuberoasă, care continuă cu convulsii rezistente la tratament în timpul adolescenței, cu tulburări de învățare, psihiatrice și fizice), care persistă pe măsură ce copilul crește și este asociată cu dificultăți de învățare și alte comorbidități [10]; (3) modelul 3: *epilepsia cu debut în adolescență* (epilepsia mioclonică juvenilă), care persistă la vârsta adultă [11, 12].

Este important de a avea o viziune clară asupra epilepsiilor la copii și tineri, pentru o abordare corectă a problemelor în timpul tranziției la adult. În plus, în realitate, există cu mult mai multe tipuri de epilepsii care s-ar putea să nu se încadreze în aceste trei categorii distincte și, în acest sens, fiecare tânăr cu EP ar trebui să aibă un plan individual de tranziție atent adaptat [1, 2, 11, 12].

„Tranziția” este un proces necesar, care trebuie planificat și care se adresează nevoilor medicale, psihosociale și educaționale/vocaționale ale adolescenților și adulților tineri cu afecțiuni pe termen lung, pe măsură ce trec de la sistemele de sănătate centrate pe copil la cele orientate

spre adulți. „Transferul” este evenimentul formal în care asistența medicală a unui tânăr trece de la serviciile pentru copii la cele pentru adulți [9].

Tinerii cu EP trăiesc cu incertitudine, deoarece o criză epileptică poate apărea în orice moment, lăsându-i cu confuzie postictală și incontinență. La acești pacienți este probabil să fie afectate abilitățile de învățare și succesul școlar. Totodată, pot suferi relațiile cu colegii și prietenii, ceea ce îi afectează psihologic. Semenii lor pot fi colegiali și prietenoși, dar adesea intră în panică, devin fricoși, crezând că EP este o tulburare contagioasă și oribilă. Mai mult, ei nici nu se informează cu privire la această patologie. Deaceia, un obiectiv important al îngrijirii pediatrice în acest sens, este de a depăși aceste dificultăți, de a duce conversații cu elevii pentru ai informa despre această boală, ca într-un final să poată conștientiza suferința colegului său [1, 3, 5]. Privitor la tratamentul epilepsiei, aici la fel pot apărea unele probleme. MAE prescrise în EP copilăriei sunt adesea ineficiente, deaceia nu există niciun motiv să presupunem că acestea vor deveni eficiente la vârsta adultă. Deasemenea, apar probleme și cu angajarea la serviciu, deoarece mulți angajatori nu sprijină acest grup de angajați potențiali. Deseori, dificultățile de învățare, care sunt o parte componentă a EP, împiedică multe profesii, iar depresia și anxietatea comorbidă agravează frecvent viața de zi cu zi [10]. La fel, este abordată și căsătoria care implică un partener grijuliu, ceea ce ar putea face față incertitudinii [2, 5, 11, 13]. Programele de tranziție pot oferi o lumină de speranță către vârsta adultă, deși există foarte puține date obiective care să demonstreze valoarea acestora pentru orice boală cronică în copilărie. Cu acest scop au fost efectuate mai multe revizui, astfel, numărul total de participanți este prea mic pentru a trage concluzii [9].

Tranziția de la un sistem de îngrijire a sănătății pediatric la cel de adulți este o provocare pentru mulți tineri cu EP și familiile lor. În unele țări sunt create grupuri de lucru de tranziție (GLT) pentru a dezvolta recomandări cu privire la procesul de tranziție pentru pacienții cu EP de la serviciile pediatrice la cele de adulți. Este recomandat ca GLT să fie compus dintr-un grup multidisciplinar de epileptologi pediatri și adulți, psihiatri și medici de familie din mediul academic și din comunitate; neurologi din comunitate; asistente medicale și asistenți sociali din programele de epilepsie pediatrică și adultă; medici specialiști în medicina adolescenților; o echipă de medici, asistente și asistenți sociali dedicate pacienților cu nevoi complexe de îngrijire; un avocat; un terapeut ocupațional; reprezentanți ai agențiilor comunitare de EP; pacienții cu EP; părinții pacienților cu EP și dizabilități intelectuale severe; și manageri de proiect. În astfel de cazuri, vor fi abordate trei domenii principale: (1) Diagnosticul și managementul convulsiilor; 2) Sănătatea mintală și nevoi psihosociale; și 3) Asistență financiară, comunitară și juridică. Deși nu există studii sistematice cu privire la rezultatele implementării programelor de tranziție, impresiile GLT sunt următoarele. Adolescenții cu risc de tranziție proastă ar trebui identificați din timp. Coordonarea îngrijirii între neurologi pediatri și adulți și alți specialiști ar trebui să înceapă înainte de transferul propriu-zis. Perioada de tranziție este momentul ideal pentru a regândi diagnosticul și a repeta testele diagnostice acolo unde este indicat (în special testarea genetică, care acum poate descoperi mai multe etiologii decât atunci când pacienții erau evaluați inițial cu mulți ani în urmă). Unele teste de screening ar trebui repetate după trecerea la sistemul pentru adulți. Cei șapte pași propuși aici pot facilita tranziția, promovând astfel îngrijirea neîntreruptă și adecvată pentru tinerii cu epilepsie care părăsesc sistemul pediatric [9, 10, 11, 12].

Tabelul 2

Principiile cheie ale planificării tranziției în sănătate [12]

1. Planificarea este centrată pe persoană și are nevoie de identificarea concentrată a speranțelor, aspirațiilor și obiectivelor tinerilor care joacă un rol activ în deciziile privind viitorul lor.
2. Este necesar de evaluat impactul probabil al nevoilor viitoare de sănătate și de identificat intervenții/strategii.
3. Tranziția se vede ca un proces și dezvoltă flexibilitatea în trecerea la servicii pentru adulți, în funcție de dorințele, nevoile și pregătirea pentru dezvoltare ale unui tânăr.
4. Acesta explorează, împreună cu tinerii, oportunități de viață independentă și de dezvoltare a abilităților în monitorizarea/gestionarea condițiilor lor și în dezvoltarea și îmbunătățirea imaginii lor de sine.
5. Ajută un tânăr să înțeleagă cum să acceseze serviciile pentru adulți și implică pe deplin serviciile de sănătate pentru copii și adulți în planificarea individuală pentru un tânăr.
6. Elaborează un plan de sănătate cu tânărul, familia și îngrijitorii acestuia, identificând cel mai potrivit profesionist din domeniul sănătății pentru a coordona acest lucru.

7. Se ține cont de dimensiunile fizice, psihologice, sociale, educaționale și profesionale și de nevoia de echipamente/adaptari.
8. Respectă protocoalele locale de partajare a informațiilor, ținând cont de dorințele de confidențialitate ale unui tânăr.
9. Asigură o bună cunoaștere a rolurilor profesionale ale echipei de tranziție în sănătatea de bază, precum și a celor din alte agenții.
10. Colaborează îndeaproape cu alte agenții pentru a se asigura că planul de sănătate este partajat, atunci când este cazul, și încorporat în planul de tranziție mai larg al unui tânăr (prin procesul de revizuire statutară pentru cei cu nevoi educaționale speciale și cu dificultăți de învățare).
11. Continuă să sprijine tânărul în dezvoltarea rolurilor și responsabilităților adulților odată ce acesta s-a transferat la serviciile pentru adulți.
12. Acesta implică atât serviciile de sănătate pentru copii, cât și pentru adulți în identificarea zonelor de nevoi nesatisfăcute și planificarea la nivel strategic.
13. Dezvoltă servicii care reflectă nevoia unei echipe cuprinzătoare de sănătate de tranziție, cu roluri specifice și competențe generice.

S-a discutat anterior că, cei aproximativ cincizeci până la șaiszeci la sută dintre copiii cu EP care au remiterea convulsiilor în timpul copilăriei, pot întrerupe tratamentul cu MAE. În timp ce ceilalți patruzeci până la cincizeci la sută continuă să aibă EP până la vârsta adultă, posibil pentru întreaga lor viață. Despre efectele grave ale EP asupra dezvoltării adolescenților relatează mai mulți cercetători, iar studiile de urmărire pe termen lung sugerează că mulți au probleme sociale semnificative în viața adultă [1, 10, 11], marcate prin dificultăți sociale majore la vârsta adultă, chiar dacă EP din perioada copilăriei s-a rezolvat [12, 13]. Totodată, EP poate avea efecte majore asupra dezvoltării normale a adolescenților, iar atitudinile societății față de astfel de persoane confundă această perioadă dificilă din viața tinerilor cu EP [13]. Pe măsură ce tinereii cu EP se confruntă cu adolescența, cei mai mulți vor beneficia de furnizori de asistență medicală cu stil educativ centrat pe familie cu abordare pediatrică cu trecere în continuare la abordarea foarte individualistă – „autonomă” a asistenței medicale pentru adulți. Este necesar să luăm în considerare modul în care EP ar putea afecta dezvoltarea adolescenților și care ar putea fi cele mai eficiente modalități de a ajuta tinerii cu EP să facă o tranziție lină la îngrijirea adulților. Există foarte puține dovezi publicate care să ghideze procesul de tranziție. „Transfer” și „tranziție” ar trebui să fie distinse. Transferul este destul de simplu. Medicul pediatru stabilește o întâlnire cu un medic adult și solicită transferul îngrijirii. Către medicul adult se trimite o scrisoare cu un rezumat (epicriză), iar medicul pediatru își ia rămas bun de la pacient și familie. Tranziția este un proces mai complex de pregătire a tânărului pentru transferul la asistența medicală pentru adulți. Predarea pacientului poate începe de îndată ce este clar că EP copilului/adolescentului este puțin probabil să se remite. Scopul este de a ajuta pacientul și familia să înțeleagă EP suficient de bine pentru a le permite să caute îngrijire adecvată pe măsură ce apar probleme. Părinții

joacă un rol important în procesul de tranziție/transfer. În timpul anilor pediatrici, o mare parte a vizitei la medic este concentrată pe preocupările lor. Familia are un rol cheie în îngrijirea pediatrică, aceasta fiind centrată pe familie. În îngrijirea adulților, accentul este pus pe individul independent. Astfel că, tânărul vine la medic singur, iar dacă părinții participă la vizită, li se propune să rămână în sala de așteptare. Renunțarea la rolul lor de control este dificil pentru mulți părinți, iar nevoile lor sunt cel mai bine incluse în procesul de tranziție [1, 12, 13].

După cum este menționat mai sus, evoluția EP trebuie să fie luată în considerare în procesul de tranziție. EP cu debut în copilăria timpurie persistă până la vârsta adultă și este puternic asociată cu handicapul mintal, care are o influență enormă asupra îngrijirii EP adulte și a rezultatului social [1, 5, 12, 13]. Sindroamele epileptice care caracterizează acest prim grup tind să se regăsească în marile categorii de EP simptomatice focale sau generalizate. Însă, în EP cu debut în copilăria timpurie cu remiterea convulsiilor, persistă alte comorbidități asociate (de exemplu, deficite cognitive, tulburări de comportament, tulburări motorii). Astfel, remisia EP în copilărie nu garantează o maturitate de succes. Este foarte dificil să se asigure o urmărire adecvată a adulților pentru tulburările comorbide atunci când EP este în remisie și nu mai necesită tratament. Iar EP care se dezvoltă în adolescență, poate persista până la vârsta adultă, deoarece EP care debutează după vârsta de 12 ani este puțin probabil să se remite [1, 5, 9, 13]. EP mioclonică juvenilă (JME) este o contribuție importantă la acest grup de pacienți.

Pentru ca adolescenții să treacă cu succes la o următoare etapă de maturitate și apoi să-și completeze dezvoltarea adultă, ei trebuie să stăpânească problemele în cel puțin patru domenii, inclusiv autonomie, imagine corporală, identitate de grup ca egali și identitate în general [6, 14].

Evaluarea rezultatului social al pacienților cu handicap mintal și EP este complexă, deoarece independența socială completă este foarte neobișnuită. Un rezultat bun ar trebui să includă sprijinul social semnificativ din partea unei rețele mari care include personal profesionist, familie și prieteni [13]. Comportamentul adaptativ, inclusiv abilitățile de viață independentă, abilitățile sociale, de comunicare și abilitățile academice sunt în mod clar valoroase. De aceea este important la acești pacienți să primească îngrijire adecvată pentru EP, chiar dacă nu ar exista bariere financiare în sistemul de sănătate al țării.

Există unele bariere pentru tranziția cu succes a tinerilor cu EP cu debut în copilărie la îngrijirea adulților: (1) relația foarte strânsă și confortabilă între familie și specialistul în EP; (2) lipsa încrederii în opinia furnizorului de asistență medicală primară cu privire la problemele legate de EP; (3) neurologul/epileptologul pentru copii se poate îndoi că serviciile de EP pentru adulți vor îngriji în mod adecvat pacientul, în special problemele comorbide; (4) epileptologii adulți se simt „nefamiliari” și copleșiți de complexitatea sindroamelor de EP pediatrică și de comorbiditățile asociate acestora; (5) cunoștințe insuficiente despre EP ale adolescentului; (6) frica de a trece la un sistem nou de îngrijire; (7) frica de a merge la medic; (8) prezența handicapului mintal (dacă un adult tânăr cu retard mintal se prezintă la o cameră de urgență pentru adulți, părinților nu li se permite adesea să-i însoțească în zona de examinare). Datele de observație indică faptul că serviciile de neurologie/epilepsie pentru adulți nu sunt pregătite pentru a face față tipurilor de comportament provocator care pot caracteriza un adult tânăr cu handicap mintal [15]. Un program de tranziție bine programat poate oferi un impuls de speranță la vârsta adultă, deși există prea puține date pentru a trage concluzii în acest sens [12, 13].

Obiectivele tranziției sunt rareori clarificate, dar trei factori ar părea critici [1, 12, 13]. În primul rând, este necesar de oferit tinerilor o educație adecvată despre P, despre cursul clinic al bolii și tratamentul pacienților. O astfel de abordare educă la tineri abilități de învățare pentru responsabilitate personală și voință de a efectua lucrurile pe care adulții cu EP trebuie să le îndeplinescă. De exemplu: cum trebuie să respecte regimurile de medicamente, să poată explica simptomele de boală furnizorilor de servicii medicale și colegilor, să facă întâlniri cu asistența medicală adecvată. În al doilea rând, trebuie de furnizat informații despre potențialele modificări ale stilului de viață, posibilele restricții pentru conducerea vehiculelor, angajare la serviciu, riscul de a consuma alcool sau alte substanțe. În al treilea rând, trebuie de promovat inițiativa și continuarea unei relații continue între pacientul cu

EP și furnizorii săi de îngrijire și de urmărire pentru a încuraja implicarea pe tot parcursul vieții. Detaliile acestor obiective vor varia în funcție de capacitatea cognitivă și pot fi foarte trunchiate atunci când deficitul intelectual (DI) este semnificativ. În acest caz părinții sau tutorii acestor tineri vor trebui să facă „tranziția” [3, 11, 12, 14]. Exercițiile fizice regulate pentru îmbunătățirea sănătății generale sunt de dorit la adolescenții cu EP, care pot duce o viață mai sedentară, ducând astfel la rate mai mari de obezitate decât populația generală. Mersul regulat pe jos la centrele de învățământ sau la muncă în absența unui permis de conducere poate fi de fapt benefic. Foarte rar, adulții cu EP au prezentat o creștere a frecvenței convulsiilor în timpul exercițiilor fizice. Pentru majoritatea celorlalte exerciții, este necesar un grad de bun simț în asigurarea siguranței. De exemplu, înotul prezintă riscul de înec și impune supraveghere, deoarece există un element de pericol. Același lucru este valabil și pentru alte activități de agrement, cum ar fi mersul la sală, călăria etc.; supravegherea și furnizarea informațiilor necesare membrilor personalului sportiv sunt cruciale. Pentru unele activități sportive, persoana ar trebui să completeze un formular specific care detaliază tipul său de EP [12].

Planul ideal care trebuie respectat este să încurajăm pacientul să preia controlul asupra vieții sale și să se vadă ca o persoană cu EP, mai degrabă decât un „epileptic” dependent. Trebuie să fie educate și motivate de la o vârstă fragedă încrederea în sine și stima de sine. Acestea fiind dezvoltate, pot fi îmbunătățite la adolescență pentru ca pacientul să-și preia controlul asupra vieții sale de zi cu zi (evitarea dozelor omise de MAE, vizita la medic, preluarea recetelor pentru medicamente, negocierea cu sistemele medicale și de asigurări) [12, 15, 16].

Tranziția și transferul către sistemul de asistență medicală pentru adulți ar trebui să fie cât mai fluid posibil și să includă un rezumat excelent și succint al istoriei și tratamentului trecut. Trebuie să existe asigurarea că sistemul adult înțelege sindromul epileptic, cel mai bun tratament și comorbiditățile. Respectarea unei întâlniri inițiale în lumea adulților este esențială și ar trebui verificată. Este important să recunoaștem că „epilepsiile” la copii au o eterogenitate etiologică și fenotipică semnificativă, iar înțelegerea acestora ar fi esențială pentru echipa de epileptologie adultă care participă la procesul de tranziție. De asemenea, justifică încă o dată modelul de tranziție al „clinicii comune”, în care neurologul pediatru, care ar fi bine familiarizat cu istoria naturală și prognosticul pe termen lung al epilepsiilor specifice, ar putea fi prezent pentru a sprijini și educa echipa de adulți, pacientul și familia [3, 12].

Există un grup specific de epilepsii cu debut în copilărie sau adolescență, cu o funcție cognitivă relativ normală, care ar avea șanse mari să se remită mai târziu la vârsta adultă sau adolescența. EP benignă cu vârfuri centrotemporale (EP rolandă din copilărie) este o afecțiune focală non-lezională (se prezintă cu convulsii focale electroclinice cu intelect normal, examen clinic și neuroimagic normal), care se remite de obicei până la 16 ani. Aproximativ două treimi dintre copiii cu acest tip de EP vor intra în remisie completă (timp de 5 ani – administrarea MAE). Riscul de recidivă după remisiune completă este <1%. Majoritatea acestor epilepsii sunt farmacosenzibile. Problemele cu complianța și alegerea inadecvată a medicamentelor poate duce la o EP slab controlată. Un alt grup important este format de epilepsia generalizată idiopatică, în principal JME, considerată a fi o tulburare pe tot parcursul vieții, cu o rată ridicată de recurență după retragerea MAE. Unele studii au arătat că 25% din JME rămân fără convulsii după întreruperea medicamentelor. Acest lucru poate fi legat de maturitate și de deciziile asupra stilului de viață, cum ar fi consumul de alcool și privarea de somn [3, 12].

Există mai multe tulburări genetice epileptice care încep în copilărie și persistă până la vârsta adultă. Fiecare dintre acestea are un fenotip caracteristic care evoluează prin vârsta adultă și are asociate specifice comorbidități psihiatrice, motorii și cognitive. Sindromul Dravet este o encefalopatie epileptică genetică, care a fost studiată pe larg în centrele de epilepsie pentru adulți [9]. La viața adultă EP se manifestă cu convulsii focale care pot fi lunare nocturne, sau tonico-clonice generalizate, săptămânale sau lunare. Apar pe parcurs schimbările de comportament, hiperactivitatea, care poate fi înlocuită cu lentoare extremă și perseverență în mișcări, gândire și exprimare verbală. Mersul se poate deteriora, atrage atenția cifoscolioza asociată cu o postură deformată. Alte epilepsii monogenice întâlnite frecvent includ sindroamele de deficiență a transportorului de glucoză (GLUT1), al căror spectru fenotipic cuprinde tulburările de mișcare și epilepsiile nocturne autosomal dominante din lob frontal care pot fi asociate cu comorbidități psihiatrice în adolescență [9, 12].

Tranziția pentru tulburările neurocutanate, cum ar fi complexul scleroza tuberoasă (ST), în care EP joacă un rol proeminent în copilărie și adolescență, este primordială [10]. La vârsta adultă se modifică problemele de la epilepsie se pune accentul pe problemele renale, pulmonare și psihiatrice. Este posibil ca mulți adulți cu ST să nu fie independenți, având în vedere dificultățile lor de învățare și, de multe ori, neurologul ar fi medicul principal, având în vedere persistența EP în viața adultă. Ar fi important

ca acești pacienți să fie transferați corespunzător pentru supraveghere și tratament la clinicile de specialitate respective. În mod similar, sindromul Sturge Weber este o afecțiune în care accentul se mută de la EP la gestionarea migrenei și urmărirea glaucomului. Acești indivizi rămân adesea independenți și pot avea probleme emoționale din cauza desfigurății cosmetice, ceea ce duce la depresie și o stimă de sine scăzută [12].

Unele dintre epilepsiile cu debut precoce din copilărie pot fi cauzate de anomalii cerebrale difuze (tulburări ale migrației neuronale), leziuni cerebrale traumatice și leziuni cerebrale dobândite secundare encefalitei; iar acestea evoluează uneori în sindromul Lennox-Gastaut. La acest grup de pacienți epilepsiile rămân refractare și este importantă o bună cunoaștere a diferitelor tipuri de convulsii și abordarea pragmatică a tratamentului acestora. În mod similar, epilepsiile legate de tulburări mitocondriale și alte boli metabolice ar avea nevoie de o atenție deosebită atunci când sunt în tranziție [12, 15]. Epilepsiile din tulburările mitocondriale pot rămâne refractare la tratament și se pot exacerba în perioadele de boli intercurrente sau de stres. În astfel de cazuri este important de evitat valproatul de sodiu [16]. Condiții specifice, cum ar fi deficitul de GLUT1 și deficitul de piruvat dehidrogenază, pot necesita continuarea dietei cetogenice. Date privind tranziția pacienților cu deficiență de GLUT1 este limitată. Mulți dintre ei continuă să aibă dificultăți de învățare și rămân pe dieta ketogenă (efectele adverse pe termen lung ale dietei: calculi renali, osteoporoza și creșterea afectată). În multe centre pentru adulți, furnizarea de servicii de dietă ketogenă de către un epileptolog și un dietetician specializat nu este disponibilă. Boala Unverricht-Lundborg și celelalte epilepsii mioclonice progresive (boala corpului Lafora și lipofuscinoza ceroidă neuronală juvenilă) sunt tulburări neurodegenerative de severitate diferită, în care EP continuă să fie activă și persistă, de asemenea, diferite grade de deficite cognitive și fizice se asociază. Este necesară o abordare holistică a acestor epilepsii și a neurodizabilității care coexistă [12].

Tratamentul EP se face cu MAE – principalul tratament la toate grupele de vârstă. În momentul transferului este esențial să se ia în considerare dacă tratamentul actual este cel mai eficient pentru condiția epileptică specifică și dacă ar fi benefică schimbarea medicației și modul de optimizare a acestuia. Anumite sindroame de epilepsie, cum ar fi sindromul Dravet, pot fi tratate cu medicamente care au fost autorizate pentru utilizare specială în această afecțiune, de exemplu, stiripentol. Optimizarea medicamentelor și adoptarea unei „priviri noi” asupra tratamentului epilepsiilor specifice sunt benefice, ținând cont de medicamentele care pot fi „off-label” pentru utilizare în

copilărie [12]. Pacienții ar trebui să fie informați pe deplin cu privire la riscurile și beneficiile MAE, interacțiunile potențiale ale MAE cu contracepția, echilibrarea riscului de teratogenitate cu controlul convulsiilor și efectele secundare cognitive și psihiatrice asociate ale medicației respective. Ar trebui să fie luate în considerare cu atenție dieta ketogenă, terapia chirurgicală a EP et al.

Este recunoscut beneficiul consultului, datorită cunoștințelor sale, a medicilor neurologi pediatri. Ar fi util să existe o abordare sistematică a revizuirii unui tânăr în clinica de tranziție. O listă de verificare a informațiilor esențiale care trebuie luate în considerare în timpul consultării inițiale în clinica de tranziție este rezumată în Tabelul 3. [12].

Tabelul 3

Lista de verificare a problemelor relevante în timpul consultării de tranziție [12]

<p>Diagnostic și tratament</p> <p>Diagnostic: etiologie, sindromul de epilepsie (dacă este identificat)</p> <p>Orice alte diagnostice: comorbidități, alte probleme medicale</p> <p>Medicamente administrate în prezent: atât antiepileptice cât și altele, dozare</p> <p>Medicamentele de urgență utilizate în prezent și un plan de îngrijire specific cu privire la momentul administrării</p> <p>Investigație (datele și rezultatele relevante)</p> <p>EEG/video EEG (date și rezultate)</p> <p>RMN (date și rezultate)</p> <p>Subiecte relevante de discutat în timpul consultării</p> <p>Debut (vârsta primei crize, semiologie, investigații și tratament)</p> <p>Progres (evoluția crizelor ulterioare; schimbarea semiologiei; investigațiile ulterioare; modificările tratamentului); cel mai lung interval fără crize</p> <p>Prezența controlului convulsiilor cu descrierea(e) și frecvența crizelor (data și tipul celei mai recente crize); factori precipitanți sau provocatori</p> <p>Examen neurologic și evaluare intelectuală</p> <p>Medicamentele utilizate anterior au încercat doza maximă dacă sunt eficiente sau nu și motivul întreruperii</p> <p>Prezența medicamentelor; dozare; durata de timp pe acestea; eficacitate; orice efecte adverse</p> <p>Episoade de status epileptic convulsiv sau nonconvulsiv; tratament recomandat pentru acestea</p> <p>Antecedente medicale, istoric de convulsii febrile, istoric de naștere și istoric de dezvoltare timpurie</p> <p>Istoric familial de epilepsie sau alte afecțiuni relevante</p> <p>Tratamente suplimentare (dieta cetogenă; VNS; chirurgie pentru epilepsie)</p> <p>Alte afecțiuni medicale comorbide semnificative; intervenții și tratament; profesioniști care gestionează acestea; dispozitive de hrănire asistată</p> <p>Educație</p> <p>Angajare; riscuri cu epilepsie; aspirații în carieră</p> <p>Aranjamente de locuit; independență; relații</p> <p>Istoricul sexual</p> <p>Fumat; alcool; consumul de droguri recreative</p> <p>Conducere</p> <p>Atribute personale despre tânăr și dinamica familiei; îngrijire de răgaz</p>
--

Abrevieri: EEG - electroencefalografie; RMN - imagistica prin rezonanță magnetică; VNS - stimulator al nervului vagal.

Pe plan internațional există puține dovezi care să susțină un model clar superior de tranziție. Cu toate acestea, cea mai răspândită metodă folosită pare să fie transferul de îngrijire, mai degrabă decât adevărata „tranziție” la clinica pentru adulți sau la medicul de familie [12].

Nu există o modalitate unică de a atinge aceste obiective, care trebuie să țină cont de resursele și locația familiei, de așteptările pacientului și ale familiei, de capacitățile tânărului cu EP și de mediul social. De asemenea, este important să se ia în considerare distanța dintre domiciliul

pacientului și furnizorii de îngrijire, accesul la un coordonator de caz și/sau o asistentă pentru EP și resursele comunitare disponibile. Există o varietate de programe care pretind să ajute pacientul cu EP. Însă, dovezile de existență a unui model de program net superior de tranziție sunt puține. Cu toate acestea, cea mai răspândită metodă folosită pare să fie transferul de îngrijire, mai degrabă decât adevărata „tranziție” la clinica pentru adulți sau la medicul de familie. De exemplu, în Marea Britanie, există patru opțiuni pentru îngrijirea continuă a tinerilor

cu vârsta cuprinsă între 16 și 19 ani cu EP: (1) pot rămâne sub serviciile de pediatrie; (2) să fie externați în grija medicului de familie; (3) să fie transferați la un neurolog sau medic adult care ar putea să nu aibă un interes în EP; (4) să fie văzuți într-un serviciu dedicat de tranziție a EP, unde problemele specifice adolescenților și adulților pot fi ridicate și discutate într-un cadru adecvat [12, 17]. Aceste servicii sunt puse în beneficiul pacientului cu EP, vor oferi un cadru adecvat preocupărilor specifice cu care se confruntă adolescenții, pantru ca procesul de tranziție către serviciile adulților să fie abordat mai leger. Inițial, cel mai important este să fie revizuit diagnosticul de EP și corectitudine administrării MAE. Pe această cale, stabilirea diagnosticului corect, încadrarea tipului de convulsii într-un sindrom de EP, recunoașterea comorbidităților și a cauzei de bază a Ep, selectarea corectă a MAE este un lucru imperativ, mai ales în momentul de tranziție a îngrijirii. Nerespectarea acestor condiții poate duce la potențiale implicații negative pe tot parcursul vieții tânărului, la alegerile sale profesionale și la bunăstarea psihosocială.

Există și alte modele (clinici) de tranziție eficiente la nivel internațional: în Toronto, Canada (se propune ca un epileptolog adult să analizeze pacienții pregătiți pentru tranziție într-o clinică dedicată după ce primește de la neurologul pediatru un rezumat scris al principalelor probleme cu care se confruntă pacientul) [5, 12]; în Halifax, Nova Scoția (în procesul de tranziție participă neurologul pediatru, epileptologul adult și asistenta medicală specializată în EP pentru adulți, preliminar neurologul pediatru pregătește un rezumat detaliat al problemelor medicale ale bolnavului cu EP, la fel și familia pregătește un rezumat scris al problemelor psihosociale) [1]; în Edmonton, Alberta (există o clinică model de tranziție care este condusă exclusiv de asistente medicale specializate în EP atât din pediatrie, cât și din îngrijirea adulților – neurologul pediatru face o scrisoare de trimitere unde detalizează problemele medicale ale EP) [6, 13]; în Paris (un neurolog adult dedicat în tranziție, care conduce clinica după ce obține un rezumat de transfer de la neurologul pediatru cu acces complet la toate dosarele medicale pediatrice) [7]. Astfel, un model bun de tranziție, adaptat nu numai populației locale, ci și individului tânăr, este esențial pentru gestionarea adecvată a diferitelor epilepsii în adolescență și ar fi în realitate rentabil în ceea ce privește rezultatele pe termen lung. În mod ideal, o clinică de tranziție cu prezența atât a unui neurolog pediatru, cât și a unui medic pediatru cu experiență în EP, dar și a unor neurologi adulți care examinează tânărul pentru cu câteva consultații înainte de a fi promovat la clinica de epilepsie pentru adulți a funcționat bine în multe centre din Marea Britanie [12].

Programele de tranziție specifice bolii epileptice, dar și cele pentru al alte tulburări, reprezintă mdatitatea de lucru ai medicilor specializați în EP. Multe centre folosesc un program de tranziție generic modificat cu module specifice EP, începând cu vârste cuprinse între 12 și 14 ani. Acest program se bazează pe dovezi puternice că tinerii în acest moment au capacitatea de a înțelege principiile autogestionării și abilitățile de dezvoltare de a se auto-avoca. Se mai cere de lucrat asupra programelor de tranziție a EP care abordează problemele critice precum controlul convulsiilor în perioada acută, rezistența la MAE, episoadele de status epilepticus, SUDEP, managementul comorbidităților sau impactul asupra vieții de familie [11, 12, 13, 14].

Astfel, după cum s-a subliniat în literatura de specialitate, procesul de tranziție începe în mod ideal în jurul vârstei de 12 ani și continuă până la transferul la îngrijirea adulților, de obicei între vârstele de 16 și 21 de ani. Probleme care apar în ultimii ani în procesul de tranziție sunt diferențele majore a pacienților cu inteligență normală și celor cu deficit intelectual [11, 12, 14]. S-a demonstrat că tranziția eficientă îmbunătățește rezultatele pe termen lung și experiența tinerilor, fiind un factor pozitiv în respectarea procesului de îngrijire. Atunci când este prost planificat procesul de tranziție, există riscul nerespectării tratamentului și o posibilă pierdere a procesului de supraveghere, ceea ce poate duce la consecințe grave pentru tânăr în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea.

Concluzii. Epilepsia este o boală a copilăriei care în mai mult din jumătate din cazuri trece la adult. Pentru gestionarea corectă a cazului de boală sunt necesare programe speciale tranziționale. În unele țări sunt create grupuri de lucru de tranziție pentru a dezvolta recomandări cu privire la procesul de tranziție pentru pacienții cu epilepsie de la serviciile pediatrice la cele ale adulților. Tranziția reprezintă un pas important pentru un tânăr cu EP și familia sa, un proces planificat a sistemului de sănătate care oferă posibilitatea de revizuire comună a acestor pacienți complexi de către echipa de pediatrie și adulți, în vederea promovării lor la clinica de epilepsie pentru adulți la momentul potrivit. Există factorii care pot pune în pericol activitatea continuă a clinicilor de tranziție, inclusiv conflictele posibile între pacient și personal, starea finanțelor și calitatea serviciilor, care necesită să fie îmbunătățite. Este esențial ca procesul de îngrijire de tranziție dedicat tinerilor cu epilepsie să fie corect organizat, continuu, asigurat cu specialiști erudiți și, eventual, să fie integrat în serviciile clinice din alte domenii. Dacă epilepsia este diagnosticată precoce și tratată corespunzător, prognosticul poate fi excelent, fără convulsii și cu o calitate bună a vieții. Studiul nostru a arătat că mai mult de jumătate din

cazurile cu EP ale copilăriei necesită continuarea îngrijirii la vârsta de adult. Este necesar de elaborat modele conceptuale cu privire la abordarea domeniilor potențiale ale vieții pacienților cu EP care necesită transfer către serviciile adulților, pentru eficientizarea diagnosticului, îmbunătățirea tratamentului, identificarea barierelor posibile și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. Camfield Peter, Camfield Carol, Pohlmann-Eden Bernd. Transition from Pediatric to Adult Epilepsy Care: A Difficult Process Marked by Medical and Social Crisis. In: *Epilepsy Currents*. 2012; 12(4 Supplement): 13–21.

2. Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. In: *Epilepsia*. 2007; 48(suppl):3–5.

3. Camfield CS, Berg A, Stephani U, Wirrell EC. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl 3):16–20.

4. Geerts A, Arts WF, Stroink H, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: A 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. In: *Epilepsia*. 2010; 51:1189–1197.

5. Borlot F, Tellez-Zenteno JF, Allen A, Ali A, Snead OC, 3rd, Andrade DM. Epilepsy transition: challenges of caring for adults with childhood-onset seizures. In: *Epilepsia*. 2014; 55(10):1659–1666.

6. Jurasek L, Ray L, Quigley D. Development and implementation of an adolescent epilepsy transition clinic. In: *J Neurosci Nurs*. 2010; 42(4):181–189.

7. Kuchenbuch M, Chemaly N, Chiron C, Dulac O, Nabbout R. Transition and transfer from pediatric to adult health care in epilepsy: a families' survey on Dravet syndrome. In: *Epilepsy Behav*. 2013; 29(1):161–165.

8. Collins TB, Camfield PR, Camfield CS, Lee K. People with epilepsy are often perceived as violent. In: *Epilepsy Behav*. 2007; 10:69–76.

9. Scheffer IE, Dravet C. Transition to adult life in the monogenic epilepsies. In: *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl 3):12–15.

10. Thiele EA, Granata T, Matricardi S, Chugani HT. Transition into adulthood: tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis. In: *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl 3):29–33.

11. Camfield P, Andrade D., Camfield C., et al. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? In: *Epilepsy & Behavior*. 2019; 93: 138-147

12. Seetha Rajendran, Anand Iyer. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care.

In: *Adolescent Health, Medicine and Therapeuti*. 2016; 7: 77-88.

13. Jurasek L, Ray L, Quigley D. Development and implementation of an adolescent epilepsy transition clinic. In: *J Neurosci Nurs*. 2010; 42:181–189.

14. Jaime Carrizosa-Moog, Sandra Isaza-Jaramillo. Perceptions of adult and child neurologists of transition programs in epilepsy in Latin America: A cross-sectional study. In: *J Epilepsy & Behavior*. 2020, 110, 107-159.

15. Camfield PR, Bahi-Buisson N, Trinka E. Transition issues for children with diffuse cortical malformations, multifocal postnatal lesions, (infectious and traumatic) and Lennox-Gastaut and similar syndromes. In: *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl 3):24–28.

16. Kossoff EH, Veggiotti P, Genton P, Desguerre I. Transition for patients with epilepsy due to metabolic and mitochondrial disorders. In: *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl 3):37–40.

17. Appleton RE. Transition from paediatric clinic to the adult service. In: *J R Soc Med*. 2001; 94(10):554.

TOMOGRAFIA CU COERENȚĂ OPTICĂ ANGIOGRAFICĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ: REVIU DE LITERATURĂ

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

REZUMAT

Cuvinte-cheie: artrita juvenilă idiopatică, tomografie cu coerență optică, angiografie, uveită.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este o boală autoimună cronică care afectează copiii și poate duce la complicații oculare severe, cum ar fi uveita. Diagnosticul timpuriu și monitorizarea adecvată sunt esențiale pentru gestionarea acestei afecțiuni. Tomografia cu coerență optică angiografică (OCT-A) este o tehnică imagistică neinvazivă care a devenit din ce în ce mai importantă în evaluarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI. *Scopul* acestui articol este să ofere o revizuire a literaturii privind utilizarea OCT-A în diagnosticul și monitorizarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI. *Material și Metode.* Am efectuat o căutare exhaustivă a literaturii în bazele de date medicale majore, inclusiv PubMed, Scopus și Web of Science, pentru a identifica studii relevante care explorează utilizarea OCT-A în evaluarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI. Am inclus studii publicate în perioada 2014-2023. *Rezultate.* Studiile existente au demonstrat că OCT-A este o tehnică sensibilă și specifică pentru detectarea inflamației și a vasculitei la nivelul ochiului în cazurile de AJI. Această tehnică permite vizualizarea detaliată a rețelei vasculare a ochiului, inclusiv a coroidului, care este adesea afectat în cazurile de uveită asociată cu AJI. Utilizarea OCT-A poate ajuta la diagnosticul precoce al uveitei și la evaluarea răspunsului la tratament. De asemenea, s-au realizat studii care au investigat utilizarea OCT-A în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu AJI, permițând medicilor să observe schimbările vasculare în timp și să ajusteze tratamentul în consecință. *Concluzii.* Tomografia cu coerență optică angiografică reprezintă o abordare avansată și promițătoare în diagnosticul și monitorizarea complicațiilor oculare la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. Această tehnică neinvazivă oferă imagini detaliate ale vaselor de sânge din ochi și poate contribui semnificativ la diagnosticul timpuriu și la gestionarea eficientă a uveitei la acești pacienți. Cu toate acestea, există nevoie de mai multe cercetări pentru a stabili protocoale standardizate pentru utilizarea OCT-A în AJI și pentru a valida beneficiile pe termen lung ale acestei tehnici în îngrijirea pacienților cu AJI.

SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, optical coherence tomography, angiography, uveitis.

Introduction. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is a chronic autoimmune disease affecting children and can lead to severe ocular complications, such as uveitis. Early diagnosis and proper monitoring are essential for managing this condition. Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) is a non-invasive imaging technique that has become increasingly important in evaluating ocular complications in children with JIA. *Objective of the study.* The aim of this article is to provide a literature review on the use of OCT-A in the diagnosis and monitoring of ocular complications in children with JIA. *Material and Methods.* We conducted an exhaustive literature search in major medical databases, including PubMed, Scopus, and Web of Science, to identify relevant studies exploring the use of OCT-A in assessing ocular complications in children with JIA. We included studies published between 2014 and 2023. *Results.* Existing studies have demonstrated that OCT-A is a sensitive and specific technique for detecting inflammation and vasculitis in the eye in cases of JIA. This technique allows detailed visualization of the eye's vascular network, including the choroid, which is often affected in cases of uveitis associated with JIA. The use of OCT-A can aid in the early diagnosis of uveitis and in assessing treatment response. Furthermore, studies have investigated the use of OCT-A in the long-term

monitoring of JIA patients, allowing physicians to observe vascular changes over time and adjust treatment accordingly. *Conclusion.* Optical Coherence Tomography Angiography represents an advanced and promising approach in the diagnosis and monitoring of ocular complications in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. This non-invasive technique provides detailed images of the eye's blood vessels and can significantly contribute to early diagnosis and efficient management of uveitis in these patients. However, further research is needed to establish standardized protocols for the use of OCT-A in JIA and to validate the long-term benefits of this technique in patient care.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este o afecțiune reumatică cronică care afectează copiii și adolescenții, caracterizată prin inflamație articulară persistentă și variabilitate clinică semnificativă. Deși afectarea articulară este elementul central al AJI, această boală poate avea un impact sistemic, afectând diferite organe și țesuturi din organism. Printre complicațiile sistemice ale AJI, afectarea oculară este una dintre cele mai semnificative, cu potențialul de a duce la pierderea vederii [1].

Complicațiile oculare ale AJI pot varia de la inflamație uveită anterioră acută la edem macular și neovascularizare, amenințând astfel funcția vizuală a copiilor cu această afecțiune. Pentru diagnosticul și gestionarea adecvată a acestor complicații, este esențială evaluarea precisă a stării vasculare intraoculare, deoarece inflamația poate provoca diverse anomalii ale fluxului vascular [2].

În trecut, angiografia cu fluoresceină (FA) și angiografia cu verde indocianină (ICGA) au fost modalitățile standard de aur pentru imagistica vaselor retiniene și coroidale. Cu toate acestea, aceste proceduri sunt invazive, necesită injecția de coloranți intravenoși și pot avea efecte secundare nedorite. În plus, sunt proceduri laborioase și consumatoare de timp [3].

Cu apariția tomografiei de coerență optică angiografică (OCTA), s-a deschis o nouă perspectivă în evaluarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI. OCTA este o tehnică neinvazivă care furnizează imagini detaliate ale microvasculaturii retiniene și coroidale, fără a necesita injecții de coloranți sau alte proceduri invazive. Acest lucru permite o monitorizare precisă a proceselor patologice în ochi, inclusiv a schimbărilor vasculare care pot fi obscure de scurgeri [3].

Pe lângă furnizarea unor imagini de înaltă rezoluție ale vaselor sanguine, OCTA permite și segmentarea straturilor retiniene și coroidale, facilitând identificarea anomaliilor. În plus, această tehnologie se bazează pe reflexia luminii de pe suprafața celulelor sanguine în mișcare, eliminând necesitatea coloranților [4].

În acest context, această revizuire de literatură are ca scop discutarea modalităților de imagistică utilizate anterior pentru evaluarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI și evidențiază importanța tomografiei de coerență optică

angiografică (OCTA) ca instrument avansat pentru evaluarea acestor condiții. Prin analiza literaturii disponibile și a cercetărilor recente, vom evidenția beneficiile și perspectivele utilizării OCTA în gestionarea copiilor cu AJI și complicații oculare asociate. Această evaluare este esențială pentru înțelegerea mai profundă a fiziopatologiei și evoluției bolii și pentru luarea deciziilor adecvate în practica medicală.

Scopul acestui articol este să ofere o revizuire a literaturii privind utilizarea OCT-A în diagnosticul și monitorizarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI.

Material și Metode. Pentru a realiza această revizuire a literaturii, am efectuat o căutare exhaustivă a studiilor în bazele de date medicale majore, inclusiv PubMed, Scopus și Web of Science. Am utilizat următoarele cuvinte-cheie pentru căutare: "artrită juvenilă idiopatică", "complicații oculare", "OCT-A", și termeni relevanți legați de tomografia cu coerență optică. Am inclus studii publicate în perioada 2014-2023 pentru a asigura acoperirea celor mai recente dezvoltări în utilizarea OCT-A în evaluarea ochilor copiilor cu AJI.

OCTA ca Tehnică Neinvazivă Avansată. Tomografia de coerență optică angiografică (OCT-A) a apărut ca o tehnică alternativă neinvazivă pentru imagistica vasculaturii retiniene și coroidale (Fingler et al., 2007). Primele studii clinice care au utilizat această tehnologie inovatoare au fost publicate în 2014 [5], [6]. OCT-A oferă o reprezentare precisă a morfologiei microvasculaturii vaselor sanguine retiniene și coroidale, fără distorsiuni cauzate de scurgeri. Acest lucru permite monitorizarea proceselor de boală în situații în care detaliile vasculare pot fi obscure de scurgeri. Mai mult, OCTA permite segmentarea straturilor retiniene și coroidale și localizarea anomaliilor (Fingler et al., 2008). Baza OCTA se fundamentează pe captarea reflexiei unei surse de lumină de pe suprafața celulelor sanguine în mișcare, eliminând astfel necesitatea utilizării coloranților [3].

Rolul Complex al Vaselor Oculare în AJI. Rețelele vasculare intraoculare sunt complexe, stratificate și esențiale pentru funcționarea oculară (Gorczyńska et al., 2016). Inflamația intraoculară poate fi asociată cu diverse anomalii ale fluxului vascular într-un spectru larg de tulburări uveitice. Recunoașterea modelelor de perturbare este

fundamentală pentru diagnosticul și gestionarea acestor condiții. În special în condițiile uveitice, s-a documentat

un flux anormal în iris (Pichi et al, 2016a) la pacienții cu uveită acută anterioară [3].

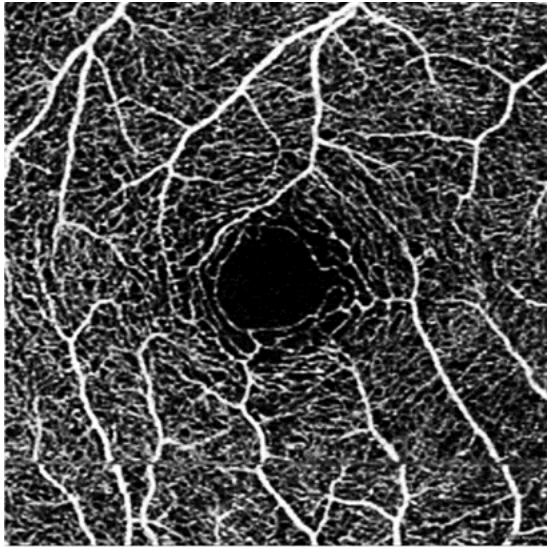


Fig. 1. OCT-A a unui ochi normal care ilustrează microvasculatura detaliată în macula. Zona avasculară foveală este văzută în centrul maculei.

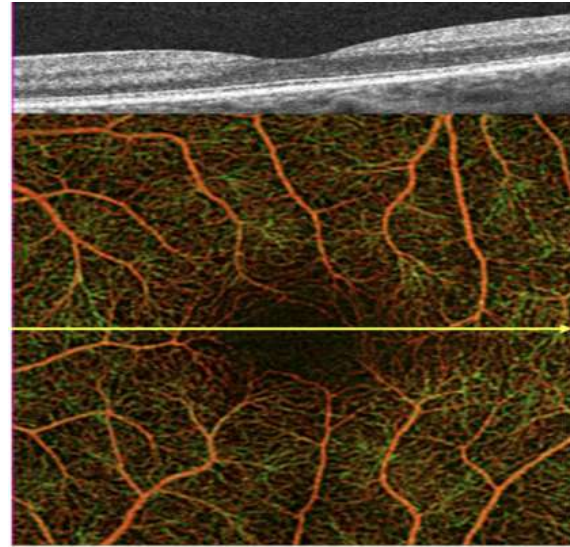


Fig. 2. Angiografia OCT codificată în profunzime de culoare cu grosime completă a unui ochi normal. Vasele cu aspect roșu-portocaliu cuprind plexul vascular superficial, în timp ce vasele cu aspect verde cuprind plexul capilar profund. Mai sus este o singură scanare structurală OCT b prin centrul angiogramei (galben).

Modificările microvasculare în uveită. OCTA este singura metodă de imagistică care poate evidenția în detaliu modificările microvasculare ale plexului capilar superficial și profund, deoarece nu există mascare prin scurgeri, acumulări sau defecte de fereastră. Stabilitatea funcției oculare la nivelul retinei neurosenzoriale depinde în mare măsură de integritatea barierei sângelui-retinian interioară și exterioră. Sistemul imunitar uman produce inflamație prin eliberarea diverselor mediatorii inflamatori, inclusiv prostaglandine, interleukine (de exemplu, IL-1, IL-2 și IL-6), interferon gamma și factor de necroză tumorală alfa (TNF- α). Toți acești mediatorii contribuie la perturbarea barierei sângelui-retinian interioară, rezultând într-un influx de lichid din vase în spațiul intraretinian sau subretinian și formarea de edem extracelular [2].

- **Plexul capilar retinian superficial** - implicat în vasculita inflamatorie, în cazul căreia OCT-A este capabil să detecteze căderea capilară a vaselor retiniene superficiale, remodelarea capilară și o densitate vasculară mai scăzută în ochii cu uveită.

- **Plexul capilar retinian profund** - deși s-au detectat modificări mai mici în comparație cu plexul superficial în condițiile inflamatorii, OCT-A poate detecta modele asociate cu edemul macular cistic. Cu toate acestea,

trebuie întotdeauna avută în vedere potențialul pentru artefacte în vizualizarea plexului profund.

- În condițiile inflamatorii asociate cu reducerea fluxului sau ischemia coroidiană, OCT-A a putut detecta zone fără flux, corelând cu descoperirile angiografiei cu verde indocianină.

Detectarea și evaluarea membranelor vasculare coroidiene pot fi realizate în mod similar cu OCT-A în cazul uveitei, precum și în celelalte cauze menționate mai sus. În mod specific în condițiile inflamatorii, OCT-A are avantajul de a obține date tridimensionale și de a îmbunătăți potențial înțelegerea patofiziologiei acestor boli, precum și monitorizarea și gestionarea lor. Cu toate acestea, imagistica multimodală rămâne opțiunea de alegere în diagnosticul și gestionarea uveitei [10,13].

Studiile recente utilizând OCTA au arătat că edemul macular uveitic este asociat cu modificări în densitatea sau morfologia plexului capilar profund (DCP). Analiza lor a relevat o densitate vasculară semnificativ mai mică în DCP în ochii cu uveită complicată de edem macular. În plus, inflamația oculară a fost asociată cu pierderea capilară parafoveală în plexul capilar superficial, indiferent de prezența edemului macular [7]. Besette et al. [3]

au identificat descoperiri similare, inclusiv remodelarea capilarelor și neregularitatea și/sau mărirea zonei avascularare foveale (FAZ) la pacienții cu uveită.

Modificările fluxului sanguin asociate cu inflamația activă sunt caracterizate prin pierderea capilară sau lipsa acesteia în plexul capilar superficial, care poate fi identificată ca zone hipo-perfuzate în OCTA. Cu toate acestea, zonele aparente de neperfuzie pot reprezenta doar un flux lent, având în vedere insuficiența dispozitivului în detectarea semnalului de flux lent [2].

OCTA în uveită anterioară. Pichi et al. au fost primii care au demonstrat cantitativ vascularizarea irisului la subiecții cu uveită anterioară utilizând OCTA. Prin aplicarea setărilor corespunzătoare pentru scanarea irisului, au constatat că irisurile inflamate au evidențiat mai bine microvasculatura decât cele sănătoase, cu vase mici radiale grupate mai dens spre marginea pupilară și vase neregulate dispuse mai puțin dens spre rădăcina irisului [2].

Pentru a cuantifica creșterea fluxului și dilatația vaselor care apar în uveita anterioară, Pichi et al. au comparat luminozitatea scanărilor OCTA în tonuri de gri înainte și după tratamentul pentru uveită. Măsurătorile lor au arătat că luminozitatea a fost semnificativ crescută în cazurile severe de inflamație față de cele ușoare. Pe lângă măsurarea luminozității, au încercat să calculeze volumul vascular al irisurilor inflamate. Datele studiului au relevat un volum vascular mult mai mare în ochii cu celule de cameră anterioară de grad 4+, volum care scade odată cu ameliorarea inflamației. Aceste rezultate bazate pe măsurători OCTA au deschis o nouă perspectivă în evaluarea

calitativă și cantitativă a vascularizării irisului utilizând OCTA. Cu toate acestea, această abordare este limitată din cauza unor parametri anatomici și tehnici:

1. Dimensiunea pupilei trebuie să fie constantă, deoarece poate afecta morfologia vascularizării irisului și rezultatele OCTA.
2. Măsurătorile OCTA pot să nu fie reproductibile din cauza diferențelor în pigmentarea irisului.
3. Refracția țesutului ocular a fascicului OCTA poate oferi o impresie falsă a caracteristicilor fizice ale segmentului anterior al ochiului [2].

Complicațiile uveitei

Edemul macular. Tomografia cu coerență spectrală (SD-OCT) reprezintă modalitatea de imagistică de elecție pentru identificarea și monitorizarea edemului macular cistoid uveitic (CME), precum și pentru evaluarea răspunsului acestuia la tratament [2,12].

Prin efectuarea unei analize OCTA cantitative, Kim et al. [7] au evidențiat prezența zonelor distincte cu perfuzie retiniană deficitară la pacienții cu edem macular uveitic. Mai specific, datele lor au dezvăluit o diminuare semnificativă a parametrilor de densitate vasculară, inclusiv densitatea scheletului și a vaselor din stratul retinian profund (DRL) al ochilor cu uveită și CME activă, în comparație cu ochii normali. Aceste modificări în plexul capilar profund (DCP) corespundeau locului spațiilor cistoide intra-retiniene în retina internă, sugerând că CME poate duce la deplasarea capilarelor retiniene sau chiar la atenuarea semnalului DRL (Fig. 3).

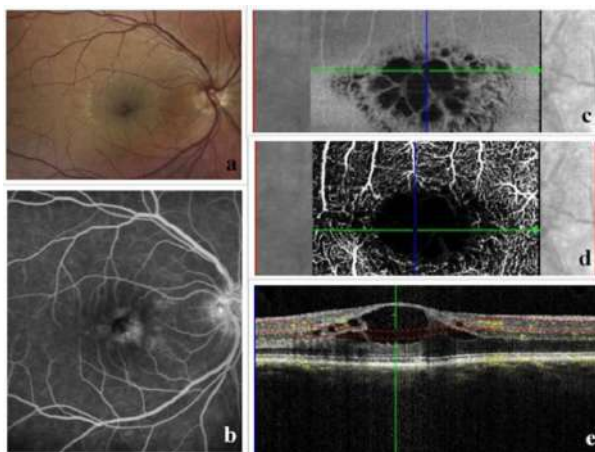


Fig. 3. Imagine multimodală în uveită intermediară. Fotografia colorată arată spații cistoide cu reflex foveal anormal (a), angiografia fluoresceină cu fund de ochi (FFA) demonstrează modelul petaloid de scurgere de fluoresceină împreună cu hiperfluorescența discului optic (b), scanarea C realizată la nivelul plexului vascular superficial cu imaginea corespunzătoare en-face arătând leziuni cistoide clare (c), OCT-A ilustrează zonele cistoide cu flux redus la nivelul maculei, însoțite de o mărire a zonei avascularare foveale (d), OCT-A cu scanare B trecând prin depresiunea foveală (e) [2].

Ischemia retiniană. Uveita este frecvent asociată cu inflamația vasculară, care poate duce la vasculită occlusivă caracterizată prin ischemie retiniană. Examinarea de fund de ochi relevă pete de bumbac și hemoragii, urmate de dezvoltarea vaselor telangiectatice și neovascularizarea în cazurile mai severe. Occluzia vasculară retiniană se evidențiază în angiografia fluoresceinică cu fund de ochi (FFA) ca zone de închidere a capilarelor. OCTA poate facilita evaluarea acestor pacienți furnizând informații detaliate despre zonele ischemice, care se prezintă cu spații intercapilare crescute în scanările OCTA. Limitarea, așa cum am menționat anterior, este incapacitatea de a obține imagini OCTA ale retinei periferice [2].

Neovascularizarea coroidiană. Neovascularizarea coroidiană (CNV) este una dintre principalele complicații care amenință vederea în cazul uveitei, cu o incidență de 2% în rândul populației cu uveită [11, 15]. Aceasta apare predominant în ochii cu uveită posterioară, fiind mai frecventă în cazurile de MCP (*Multifocal choroiditis and panuveitis*), PIC (*Punctate inner choroidopathy*), sindromul histoplasmozei oculare și coroidita serpiginoasă.

S-a sugerat că o combinație de evenimente inflamatorii și ischemice dezechilibrează echilibrul deja stabilit între factorii angiogenetici normali și diverși mediatorii inflamatori. Factorul vascular endotelial (VEGF) produs de coroidă și mediatorii inflamatori, inclusiv interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), joacă un rol în dezvoltarea CNV inflamatorii prin perturbarea coriocapilarului, membranei Bruch și epitelului pigmentar retinian (RPE) [2].

Diagnosticul precoce al CNV este crucial pentru a realiza un management mai eficient și un prognostic favorabil al bolii. Cu toate acestea, diferențierea între leziunile pur inflamatorii și CNV-ul inflamator poate fi dificilă la pacienții cu uveită [1].

OCTA poate facilita detectarea precoce a CNV, atunci când constatările altor metode de imagistică sunt neconcludente. Are utilitatea de a delimita o rețea neovasculară

bine circumscrișă în interiorul unei zone lezionale fără a fi estompată de scurgerea de colorant. OCTA este eficient în dezvoltarea CNV, în ciuda prezenței lichidului subretinian sau a hemoragiei, prevalente în astfel de cazuri față de angiografia fluoresceinică cu fund de ochi (FFA) [8]. În plus, este foarte eficient în monitorizarea progresului leziunilor de CNV aflate sub tratament și a răspunsului acestora la tratament. Leziunile care nu prezintă semnal de flux sanguin la OCTA pot fi diferențiate de leziunile potențiale de CNV și, prin urmare, sunt clasificate ca leziuni pur inflamatorii [9].

Discuții. Tradițional, uveita asociată cu artrita juvenilă idiopatică (JIA-U) era clasificată drept o afecțiune care afectează segmentul anterior al ochiului. Cu toate acestea, s-a observat din ce în ce mai des implicarea segmentului posterior în cazurile de JIA-U. Inflamația segmentului anterior poate duce la perturbarea perfuziei capilare retiniene din cauza eliberării de citokine inflamatorii care afectează bariera hemato-retiniană internă și externă, indiferent de localizarea anatomică a inflamației.

Într-un studiu desfășurat pe pacienți cu artrită juvenilă idiopatică (JIA) diagnosticați conform criteriilor Grupului de Lucru Pediatric al Ligii Internaționale a Asociațiilor pentru Reumatologie (ILAR), în perioada ianuarie 2022 - aprilie 2022, pacienții au fost recrutați din cadrul clinicii specializate în uveită din Spitalul pentru Copii al Universității din Cairo. Studiul a inclus investigații imagistice efectuate după examene reumatologice și oftalmologice. Imaginile OCTA au fost obținute utilizând protocoalele de scanare de 3x3 mm și 6x6 mm, centrate pe fovea. Măsurarea următoarelor parametri cantitativi s-a efectuat automat cu ajutorul software-ului automat încorporat: zona foveolară avasculară (FAZ) (Fig. 4); grosimea maculară centrală (CMT) și grosimea parafoveală; măsurători ale densității vasculare (VD) ale SCP și DCP în 9 zone folosind harta de tratament timpuriu a retinopatiei diabetice (ETDRS), și zona de flux choriocapilar subfoveală.

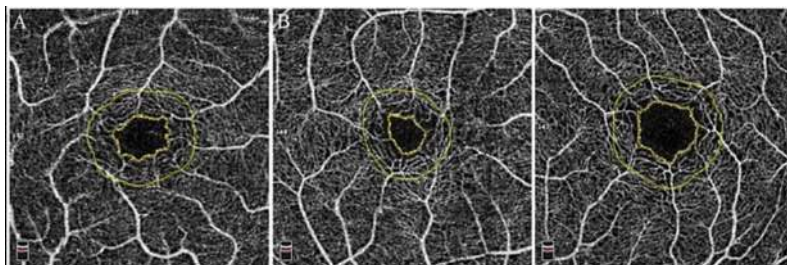


Fig. 4. Măsurarea automată a zonei avasculare foveale (FAZ) în imaginea de 3 x 3 mm a unui control sănătos (A), a unui pacient cu artrită juvenilă idiopatică (JIA) fără activitate a bolii (B) și a altuia cu activitate severă a bolii (C) [10].

În acest studiu [10], evaluarea pacienților cu JIA-U și activitate moderată până la severă a evidențiat o reducere semnificativă a VD (vascular density) la nivelul foveei, atât în scanările de 3x3 mm, cât și în cele de 6x6 mm, ceea ce susține observațiile actuale. Aceasta este în concordanță parțială cu constatările lui Qu et al. [12], care au constatat că, indiferent dacă exista uveită activă sau nu, pacienții cu inflamație la nivelul segmentului anterior aveau o VD semnificativ mai mică în SCP (plexul superficial de capilare) și DCP (plexul profund de capilare) în comparație cu grupul de control sănătos, sugerând prezența unei inflamații subclinice la nivelul segmentului posterior în cazurile de uveită la nivel anterior. Această descoperire sugerează o posibilă asociație nouă între starea activității bolii sistemice și VD macular, ceea ce ar putea avea implicații clinice importante în viitor.

Cu toate că s-a observat o reducere similară a VD, rezultatele actuale contrazic constatările lui Qu et al. [12], care au raportat că nu există diferențe semnificative între pacienții cu JIA-U și grupul de control în ceea ce privește zona FAZ (foveal avascular zone) și grosimea maculară centrală (CMT). FAZ, un parametru cunoscut ca un posibil indicator semnificativ al debutului bolilor vasculare precoce și al afectării ulterioare a vederii, a fost găsită semnificativ mai mare atât în scanările de 3x3 mm, cât și în cele de 6x6 mm la pacienții cu JIA-U și activitate moderată până la severă, în comparație cu grupul de control și cu cei cu activitate ușoară până la moderată a bolii. De asemenea, CMT, care este un indicator posibil al atrofiei retiniene ca urmare a inflamației și ischemiei retiniene, a fost găsită semnificativ mai mică la pacienții cu JIA-U și activitate moderată până la severă, ceea ce susține implicarea segmentului posterior în aceste cazuri. Diferența în rezultate poate fi atribuită clasificării pacienților cu JIA-U în funcție de starea activității bolii în acest studiu, ceea ce ar fi putut influența rezultatele.

Modificările maculare la pacienții cu JIA-U, fie sub forma subțierii, fie a edemului, au fost raportate anterior în literatură. Un studiu anterior [13,17] a raportat îngroșarea perifoveală în 74% din cazuri, edem macular în 48% din cazuri, detasare foveală în 18% din cazuri și modificări atrofice în 10% din cazuri, într-un studiu pe baza angiografiei cu fluoresceină, care a inclus 37 de ochi cu JIA-U.

Studiile OCTA pediatrice sunt rare, iar analiza variațiilor legate de sex este limitată. În acest studiu, pacienții cu JIA-U și activitate moderată până la severă, în majoritatea fete (85,7%), au prezentat zone FAZ semnificativ mai mari, în timp ce băieții au avut o VD mai mare. Limitările acestui studiu includ caracterul său transversal și dimensiunile inegale ale subgrupelor. De asemenea, grupul 2 a inclus mai mulți pacienți de sex feminin, ceea ce ar fi

putut influența rezultatele. În concluzie, parametrii vasculari derivați din OCTA ai maculei ar putea reprezenta biomarkeri potențiali pentru evaluarea gravității activității bolii sistemice la pacienții cu JIA. Sunt necesare studii viitoare prospective cu un număr mai mare de pacienți pentru a evalua mai bine utilitatea acestei tehnici în monitorizarea și gestionarea pacienților cu JIA [11,14].

Concluzii. Tomografia de coerență optică angiografică (OCT-A) reprezintă o inovație semnificativă în domeniul evaluării complicațiilor oculare la copiii cu Artrită Juvenilă Idiopatică (AJI). Această tehnică neinvazivă oferă o perspectivă detaliată și non-invazivă asupra vaselor retiniene și coroidale, eliminând nevoia de injecții de coloranți și riscul asociat acestora.

Beneficiile utilizării OCTA în AJI sunt multiple. Această tehnologie permite o vizualizare precisă a microvasculaturii, segmentarea straturilor retiniene și coroidale, și identificarea anomaliilor vasculare, toate acestea contribuind la o evaluare mai exactă a stării vasculare intraoculare. În plus, OCTA furnizează imagini de înaltă rezoluție care pot fi utilizate pentru monitorizarea evoluției bolii în timp real, facilitând astfel luarea de decizii în managementul pacienților cu AJI și complicații oculare asociate.

Tomografia de coerență optică angiografică (OCTA) a devenit o modalitate esențială în evaluarea complicațiilor oculare la copiii cu AJI. Această tehnologie inovatoare oferă informații detaliate și non-invazive despre starea vaselor oculare, contribuind la diagnosticul precoce și gestionarea eficientă a complicațiilor oftalmologice asociate cu această afecțiune reumatică. Prin combinarea OCTA cu alte modalități de imagistică, specialiștii în uveită pot obține o perspectivă comprehensivă asupra bolii, îmbunătățind astfel calitatea îngrijirii pentru copiii cu AJI.

Bibliografie.

- [1] S. T. Angeles-Han and S. K. Srivastava, “Screening, Monitoring, and Treating Children With Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Visualizing Better Outcomes,” *The Journal of rheumatology*, vol. 50, no. 3. 2023. doi: 10.3899/jrheum.221092.
- [2] P. Tranos, E.-M. Karasavvidou, O. Gkorou, and C. Pavesio, “Optical coherence tomography angiography in uveitis”, doi: 10.1186/s12348-019-0190-y.
- [3] F. Pichi *et al.*, “The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 59, pp. 178–201, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.PRETEYERES.2017.04.005.
- [4] C. P. Herbort *et al.*, “Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) in Uveitis: A Literature Review

and a Reassessment of Its Real Role,” *Diagnostics*, vol. 13, no. 4. 2023. doi: 10.3390/diagnostics13040601.

[5] S. Melachuri *et al.*, “OCT Angiography in Noninfectious Uveitis: A Description of Five Cases and Clinical Applications,” *Diagnostics*, vol. 13, no. 7, 2023, doi: 10.3390/diagnostics13071296.

[6] E. C. Greig, J. S. Duker, and N. K. Waheed, “A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation,” *International Journal of Retina and Vitreous*, vol. 6, no. 1. 2020. doi: 10.1186/s40942-020-00262-9.

[7] A. Y. Kim *et al.*, “Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral domain optical coherence tomography angiography (SD-OCTA) HHS Public Access,” *Am J Ophthalmol*, vol. 171, pp. 101–112, 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.035.

[8] L. Cheng *et al.*, “Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Multifocal Choroiditis With Active Lesions,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 169, 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.029.

[9] M. A. Klufas *et al.*, “Optical Coherence Tomography Angiography Reveals Choriocapillaris Flow Reduction in Placoid Chorioretinitis,” *Ophthalmol. Retin.*, vol. 1, no. 1, 2017, doi: 10.1016/j.oret.2016.08.008.

[10] A. G. Elnahry, L. M. Hassan, W. Abdelrahman, and M. N. Abd Elmohsen, “Optical coherence tomography angiography (OCTA) findings in juvenile idiopathic arthritis,” 2022, doi: 10.1016/j.ejr.2022.11.010.

[11] David Cordeiro Sousa, Ghazala D. O’Keefe, MD, Joao Breda, MD, Koushik Tripathy, MD (AIIMS), FRCS (Glasgow), David Cordeiro Sousa, Luis Abegão Pinto, MD, PhD, Alan Palestine, MD, Neelakshi Bhagat, MD, FACS, Jennifer I Lim MD, Kyle M. Green, MD, Homaira Ayesha Hossain, MD, on June 17, 2023. Optical Coherence Tomography Angiography, UpToDate, https://eyewiki.aao.org/Optical_Coherence_Tomography_Angiography

[12] Y. Qu, C. Zhao, M. Pei, A. Liang, F. Gao, M. Zhang, Anterior segment inflammation in pediatric uveitis is associated with reduced retinal vascular density as quantified by optical coherence tomography angiography, *Ocul Immunol Inflamm*, 30 (2) (2022), pp. 392-396

[13] Le PH, Patel BC. Optical Coherence Tomography Angiography. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563235/>

[14] Hagag, A. M., Gao, S. S., Jia, Y., & Huang, D. (2017). Optical coherence tomography angiography:

Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan journal of ophthalmology*, 7(3), 115–129. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_31_17

[15] de Carlo, T.E., Romano, A., Waheed, N.K. *et al.* A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitr* 1, 5 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40942-015-0005-8>

[16] Richard F. Spaide, James G. Fujimoto, Nadia K. Waheed, Srinivas R. Sadda, Giovanni Staurenghi, Optical coherence tomography angiography, *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 64, 2018, Pages 1-55, ISSN 1350-9462, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>

[17] K. Tripathy, H. Ying, A. Maldonado Cerda, A. Filipowicz, M. Kaya, Z. Seymen, *et al.* Widefield fundus fluorescein angiography features of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis *Ocul Immunol Inflamm*, 30 (4) (2022), pp. 829-838

© SPRINCEAN MARIANA^{1,3}, HADJIU SVETLANA^{2,3}, CĂLCÎI CORNELIA^{2,3},
GALBUR VIORICA¹, TIHAI OLGA^{2, 3}, REVENCO NINEL^{2,3}

BOLILE GENETICE ȘI EPILEPSIA (REVIU DE LITERATURĂ)

¹*Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF “Nicolae Testemițanu”,*

²*Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”,*

³*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

REZUMAT

Cuvinte-cheie: boli genetice, manifestări clinice, epilepsie, diagnostic

Introducere. Bolile genetice, fiind stări patologice determinate de mutații genice, cromozomiale sau genomice la nivelul materialului ereditar adesea (în 20-25% cazuri) decurg concomitent cu epilepsiile. Conform unor date din literatura de specialitate se estimează că 33% dintre copiii cu boli genetice au fost diagnosticați cu epilepsie, iar 55% dintre copiii cu epilepsie au fost diagnosticați ulterior cu boli genetice. *Scopul studiului:* evidențierea spectrului de boli genetice asociate cu epilepsia, analiza manifestărilor clinice și aprecierea gravității pentru diagnosticarea precoce a acestui grup de patologii. *Material și metode.* Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a peste 243 de articole publicate din anii 2013-2023 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS. *Rezultate.* În urma analizei studiilor clinice am constatat că deseori patologiile asociate epilepsiei sunt de natură genică, cromozomiale și poligenice, care uneori se suprapun. Ultimele cercetări au demonstrat implicarea mecanismelor genetice în patogenia acestor boli, de exemplu: reglarea transcripției genice, creșterea celulară, funcția și structura canalelor sinaptice. De exemplu: persoanele cu sindromul X-fragil au un risc mai mare de a dezvolta crize convulsive, ceea ce se atestă în 10-20% cazuri. La fel, copiii cu duplicarea 15q11.2-q13.1 prezintă dereglări de intelect, au o incidență mare a spasmelor infantile și la unii copii a fost raportată prezența sindromului Lennox-Gastaut. Totodată, prevalența epilepsiei la pacienții cu sindromul Down (SD) este de aproximativ 8-13%, tabloul clinic la acești pacienții fiind foarte variat. Astfel, au fost raportate cazuri de epilepsie mioclonică progresivă asociată cu demența, spasme infantile (sindromul West) și sindromul Lennox-Gastaut. O altă patologie genetică cum este scleroza tuberoasă (ST), are manifestări neurologice variate, și care deseori includ: epilepsia (80-90%). Iar dintre pacienții cu sindromul Rett determinat de deficiența genei MECP2, circa 50-90% din cazuri au convulsii. În acest caz au fost identificate două mutații în gena MECP2 asociate cu epilepsia, și anume p.T158M și p.R106W (T-treonina, M-metionina, R-arginina, W-triptofan). *Concluzii.* Bolile genetice și epilepsia adesea decurg concomitent, însă mecanismele patogenetice care stau la baza acestei asocieri sunt încă neclare și necesită studii suplimentare. Este necesar să se recunoască precoce prezența epilepsiei la un copil cu sindrom genetic, iar pentru realizarea unui diagnostic final sunt necesare investigații molecular-genetice indicate.

SUMMARY

GENETIC DISEASES AND EPILEPSY (LITERATURE REVIEW)

Key words: genetic diseases, clinical manifestations, epilepsy, diagnosis

Introduction. Genetic diseases, being pathological conditions determined by genetic, chromosomal or genomic mutations at the level of hereditary material, often (in 20-25% of cases) occur simultaneously with epilepsies. According to data from the specialized literature, it is estimated that 33% of children with genetic diseases were diagnosed with epilepsy, and 55% of children with epilepsy were later diagnosed with genetic diseases. *The purpose of the study:* Highlighting the spectrum of genetic diseases associated with epilepsy, analyzing the clinical manifestations and assessing the severity for the early diagnosis of this group of pathologies. *Material and methods.* We used the observational method of official studies, the synthesis and critical analysis of over 243 articles published from 2013-2023 on the platforms PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS. *Results.* Following the analysis of clinical studies, we found that often the pathologies associated with epilepsy are of a genetic, chromosomal and polygenic

nature, which sometimes overlap. The latest research has demonstrated the involvement of genetic mechanisms in the pathogenesis of these diseases, for example: regulation of gene transcription, cell growth, function and structure of synaptic channels. For example: people with fragile X syndrome have a higher risk of developing seizures, which is seen in 10-20% of cases. Likewise, children with the 15q11.2-q13.1 duplication show intellectual disabilities, have a high incidence of infantile spasms, and the presence of Lennox-Gastaut syndrome has been reported in some children. At the same time, the prevalence of epilepsy in patients with Down syndrome (DS) is approximately 8-13%, the clinical picture in these patients being very varied. Thus, cases of progressive myoclonic epilepsy associated with dementia, infantile spasms (West syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome have been reported. Another genetic pathology such as tuberous sclerosis (TS), has varied neurological manifestations, which often include: epilepsy (80-90%). And among patients with Rett syndrome determined by MECP2 gene deficiency, about 50-90% of cases have seizures. In this case, two mutations in the MECP2 gene associated with epilepsy were identified, namely p.T158M and p.R106W (T-threonine, M-methionine, R-arginine, W-tryptophan). *Conclusions.* Genetic diseases and epilepsy often co-occur, but the pathogenetic mechanisms underlying this association are still unclear and require further study. It is necessary to recognize early the presence of epilepsy in a child with a genetic syndrome, and to make a final diagnosis, indicated molecular-genetic investigations are necessary.

Introducere. Bolile genetice (BG), fiind stări patologice determinate de mutații genice, cromozomiale sau genomice la nivelul materialului ereditar adesea (în 20-25% cazuri) decurg concomitent cu epilepsiile. Conform unor date din literatura de specialitate se estimează că 33% dintre copiii cu boli genetice au fost diagnosticați cu epilepsie, iar 55% dintre copiii cu epilepsie au fost diagnosticați ulterior cu boli genetice [1].

Vârsta de debut a epilepsiei la acești copii este distribuită bimodal, cu un vârf între vârsta de 2-5 ani și altul în adolescență. Deficiențele intelectuale reprezintă un factor de risc pentru a dezvolta epilepsie în cadrul BG. Numărul pacienților cu BG și deficiențe de intelect ce suferă de epilepsie este aproximativ de trei ori mai mare comparativ cu cei la care intelectul este păstrat [1].

În prezent, sunt puține date referitor la diferențele în fenotipul BG la copiii cu și fără epilepsie. Apariția crizelor convulsive poate duce la modificări ulterioare ale funcției cerebrale la copiii cu BG, care va șterge simptomele clinice de bază ale unei patologii genetice. Astfel, este dificil de a elabora managementul pacienților cu un tablou clinic vag. Într-un studiu, *Cuccaro și colab.* au cercetat mai multe grupuri de copii ce suferă de BG și epilepsie. Grupul cu cea mai mare rată a epilepsiei a fost caracterizat prin debutul precoce al unei BG și deficiențe cognitiv-verbale, comportamentale și de coordonare motorii. Cercetătorii au constatat că aceste simptome reflectă o întârziere semnificativă în dezvoltarea sistemului nervos la pacienții examinați [2]. Acumularea cunoștințelor și experienței referitor la fenotipul BG-epilepsie în asociere cu progresul mecanismelor genetice va deschide noi orizonturi în tratamentul acestor patologii.

BG și epilepsia sunt patologii multifactoriale, poligenice și se suprapun frecvent. Datele din literatură sugerează

că există numeroase afecțiuni genetice asociate cu aceste patologii. Ultimele cercetări au demonstrat că numeroase gene sunt de asemenea implicate în patogenia BG, de exemplu genele responsabile de: reglarea transcripției (MECP2, MEF2C, FOXP1), creșterea celulară (TSC1, TSC2, PTEN), genele care codifică sinteza structurilor sinaptice (CASK, CDKL5, FMR1, SHANK3) și canalelor sinaptice (GABR, SCN2A) [3,4]. În acest articol, vom descrie mai multe BG care decurg concomitent cu epilepsia.

Scopul studiului: Evidențierea spectrului de boli genetice asociate cu epilepsia, analiza manifestărilor clinice și aprecierea gravității pentru diagnosticarea precoce a acestui grup de patologii.

Material și metode. Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a peste 243 de articole publicate din anii 2013-2023 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS.

Rezultate. În urma analizei studiilor clinice am constatat că deseori patologiile asociate epilepsiei sunt de natură genică, cromozomiale și poligenice, care uneori se suprapun [5]. Ultimele cercetări au demonstrat implicarea mecanismelor genetice în patogenia acestor boli, de exemplu: reglarea transcripției genice, creșterea celulară, funcția și structura canalelor sinaptice. De exemplu: persoanele cu sindromul X-fragil au un risc mai mare de a dezvolta crize convulsive, ceea ce se atestă în 10-20% cazuri.

Sindromul X fragil (SXF) este cea mai frecventă tulburare genetică X-dominantă cu dizabilități intelectuale care în circa o treime din cazuri decurge în paralel cu autismul. Prevalența SXF se estimează a fi circa 1 din 4000 de băieți [6]. La persoanele cu SXF se atestă prezența unei mutații dinamice în gena FMR1 ce constă în repetiția tripletului

CGG peste 200 ori. La acești indivizi se atestă metilarea expansiunii repetate CGG și a promotorului genei FMR1, ceea ce duce la lipsa produsului proteic. Această metilare din regiunea Xq27.3 duce la constricția cromozomului X care apare "fragil" sub microscop, de unde și vine numele sindromului [6]. La șoarecii de laborator SXF s-a depistat dereglarea formării sinapselor excitatorii, reducerea expresiei subunităților receptorului GABA și receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA) [3]. SXF se caracterizează prin fenomenul de anticipare, astfel în anul 1985 a fost descris paradoxul Sherman care menționează că generațiile viitoare sunt afectate cu o frecvență mai mare comparativ cu părinții, care sunt purtători de mutații. La femei această patologie este mult mai rară, însă cele ce prezintă mutații complete în gena FMR1 pot avea un fenotip mai ușor decât bărbații datorită variabilității inactivării cromozomului X [6].

SXF este considerată principala tulburare monogenică asociată deseori cu crize convulsive, conform datelor literaturii 15-30% dintre pacienți cu SXF prezintă și epilepsie. Aspectul fizic al acestor pacienți se caracterizează prin fața lungă și îngustă, macrocefalie, urechi mari, degete hiperflexibile și testicule mari. Indivizii ce suferă de SXF manifestă hiperactivitate, anxietate și dificultăți de socializare. S-a constatat că prezența indiferenței și tendințelor de evitare la pacienții cu SXF sunt un prezicator al instalării declinului cognitiv și convulsiilor. Când epilepsia decurge în paralel cu SXF se observă un deficit de limbaj mai pronunțat și un IQ mai scăzut în comparație cu copiii ce suferă doar de SXF [3].

Persoanele cu SXF au un risc mai mare de a dezvolta crize convulsive, ceea ce se atestă în 10-20% cazuri. Acestea tind să fie parțiale, în general, nu sunt frecvente și sunt supuse tratamentului medicamentos. În urma cercetării a unui lot de 13 persoane cu SXF și convulsii, la 10 pacienți au fost raportate trasee EEG anormale și la 6 - traseele EEG au arătat vârfuri caracteristice epilepsiei focale benigne din copilărie. În plus, 23% dintre persoanele cu SXF, dar fără convulsii monitorizate clinic prezentau EEG anormale [6].

Duplicarea regiunii cromozomiale 15q11.2-q13.1, moștenită pe cale maternă, este cea mai frecventă aberație cromozomială în rândul pacienților cu BG (0,5-3%). Deleția acestei regiuni este caracteristică pentru sindroamele Prader-Willi și Angelman. Pacienții cu duplicarea 15q11.2-q13.1 prezintă dereglări de intelect, au o incidență mare a spasmelor infantile și la unii copii a fost raportat prezența sindromului Lennox-Gastaut. În regiunea duplicată 15q11.2-q13.1 sunt localizate mai multe gene care codifică subunitățile receptorului, ceea ce sugerează

că dereglările sinapselor inhibitorii stau la baza patogeniei BG și epilepsie [7].

Totodată, prevalența epilepsiei la pacienții cu sindromul Down (SD) este de aproximativ 8-13%, tabloul clinic la acești pacienți fiind foarte variat. Astfel, au fost raportate cazuri de epilepsie mioclonică progresivă asociată cu demența, spasme infantile (sindromul West) și sindromul Lennox-Gastaut [5].

O altă patologie genetică cum este *scleroza tuberoasă* (ST), are manifestări neurologice variate, și care deseori includ: epilepsia (80-90%). Iar dintre pacienții cu sindromul Rett determinat de deficiența genei MECP2, circa 50-90% din cazuri au convulsii. În acest caz au fost identificate două mutații în gena MECP2 asociate cu epilepsia, și anume p.T158M și p.R106W (T-treonina, M-metionina, R-arginina, W-triptofan).

Scleroza tuberoasă (maladia Burneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară) este o maladie genetică cu transmitere autozomal dominantă, care face parte din grupul facomatozelor și presupune leziuni benigne, non-invazive în diferite organe. În 67% cazuri din pacienții cu ST, această maladie a rezultat din mutații genetice *de novo* [6].

Termenul de ST a fost folosit de mai mult de un secol în urmă pentru a descrie aspectul anatomopatologic al tumorilor cerebrale, similar cu cel al tuberculilor de cartofi, constate la autopsie unor pacienți cu crize convulsive și retard mental. Într-o serie de pacienți raportați de la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA), mai mult de 90% au prezentat leziuni ale pielii, circa 90% au manifestat semne de patologie cerebrală, 70-90% au avut anomalii renale, iar circa 50% au avut hamartoame retiniene .

Scleroza tuberoasă este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [3]. Anumite leziuni, cum ar fi angiomiolipomatoza renală, nu apar până la o anumită vârstă; prin contrast, rbdomiomatoza cardiacă apar la făt, și regresează aproape întotdeauna în mod spontan în copilărie. De cele mai multe ori semnelor clinice la copii mici sunt puține, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic precoce. Pacienții cu ST pot avea o întârziere în diagnostic, deoarece unele semne clinice cu debut în perioada copilăriei pot să nu fie manifeste până la vârsta adultă. În studiul *Seibert et al.* 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din acești pacienți au avut simptome sin copilărie.

Tratamentul în scleroza tuberoasă este de susținere și simptomatic. Tratamentul poate include administrarea

de medicamente anticonvulsivante pentru a controla crizele. Tumorile faciale (angiofibroamelor) pot fi îndepărtate cu ajutorul unei tehnici de dermabraziune sau tratamente cu laser. Chirurgia poate deveni necesară pentru

anumite tumori cu creștere rapidă, care ar putea interfera cu funcția normală a organului afectat. Educație specială și servicii conexe vor fi de ajutor pentru acei copii care prezintă retard mintal sau au dificultăți de învățare [7].

Tabelul 1

Aspecte genetice, manifestări clinice și vârsta de debut în BG asociate cu epilepsia

Bolile genetice	Manifestările clinice specifice	Vârsta de debut	Genele implicate
Sindromul X fragil	Fața lungă și îngustă, macrocefalie, urechi mari, degete hiperflexibile și testicule mari, hiperactivitate, anxietate și dificultăți de socializare, declin cognitiv, convulsii, retard mental	6 luni - 1 an	Gena FMR1
Sindromul Prader-Willi	Obezitate, hipotonie, hipogonadism, retard mental	1 lună - 6 luni	Duplicarea regiunii cromozomiale 15q11.2-q13.1, moștenită pe cale paternă
Sindromul Angelman	Epilepsie, tulburări de comportament, răs nemotivat, absența vorbirii, ataxie	1 lună - 6 luni	Duplicarea regiunii cromozomiale 15q11.2-q13.1, moștenită pe cale maternă
Sindromul Down	Dismorfism cranio-facial, epicant, hipertelorism, macroglosie, retard mental, pliu palmar transvers unic, malformații viscerale, malformații congenitale de cord, crize convulsive, hipotonie	Nou-născut – 3 luni	Trisomia 21: 47,XX(XY) + 21; forma mozaică: 46 XX(XY)/47 XX(XY) +21; forma prin translocare robertsoniană: 46 XX(XY), rob (21:14)
Scleroza tuberoasă	Crize convulsive sau epilepsie, retard mental, angiofibroamelor, pete depigmentate, hamartoame retiniene, tumori cerebrale, anomalii renale	1 an – 3 ani	Genele TSC1, TSC2, MECP2
Neurofibromatoza de tip 1	Pete cafea cu lapte (nu mai puțin de 6 la număr), neurofibroame, glioma nervului optic, tumori cerebrale, crize convulsive	6 luni – 3 ani – 7 ani	Genele NF1 și NF2
Homocistinuria	Crize convulsive, retard mental, deficit cognitiv, tulburări de tonus muscular, hipotonie, vome, acidoză lactică	Nou-născut – 2 luni	Deregări a metabolismului metioninei
Aciduria metilmalonică și deficitul de ornitină transcarbamilază	Epilepsie sau crize convulsive, retard mental, deficit cognitiv, tulburări motorii, vome, acidoză lactică	Vârsta adultă	Deficiența de enzimă mitocondrială din familia acil-CoA sintetazei membrului 3, codificată de gena ACSF3
Sindromul MELAS	Accidente vasculare cerebrale ischemice, crize convulsive, encefalopatie, vome, tulburări motorii, acidoză lactică	2 ani – vârsta adultă	Mutații ale genelor ADN-ului mitochondrial

Neurofibromatoza de tip 1 (NF1) este o afecțiune genetică cu moștenire autozomal dominantă caracterizată prin modificări ale pielii și neoplasme maligne sau benigne în diverse zone anatomiche nivelul SN [10]. Modificările vasculare ating mai multe sectoare ale creierului și constau atât în leziuni de tip stenoocluziv, cât și dilatare responsabilă de apariția diferitor manifestări neurologice, inclusiv crize convulsive. Diagnostic: mutația genei supresoare tumorale NF1 de pe cromozomul 17q11.2 care codifică proteina neurofibromina citoplasmatică [8].

Homocistinuria este o afecțiune ereditară a metabolismului metioninei, cu niveluri înalte de homocisteină și metabolitul său de metionină, caracterizată prin apariția timpurie a crizelor convulsive cu debut precoce. Valorile de homocisteină sunt mai mari de 100 umol/L în homocistinuria clasică, în hiperhomocisteinemie – între 20 și 100 umol/L [9].

Aciduria metilmalonică (MMA) și *deficitul de ornitină transcarbamilază* (OTC) sunt cele mai frecvente patologii cu debut la vârsta adultă în grupul de acidurii organice și tulburări ale ciclului ureei. MMA și OTC trebuie suspectate la pacienții cu encefalopatie și/sau episoade ictale cu acidoză metabolică și hiperamoniemie [10,11].

Sindromul MELAS se suspectează la copii și adolescenți care prezintă episoade de tip cerebral, epilepsie și acidoză lactică. Diagnostic: acidoză lactică în sânge și în LCR, RMN cerebrală cu spectroscopie protonică, biopsie musculară – aspecte tipice de „fibre roșii zdrențuite”, analiza genetică a ADN-ului mitocondrial [12].

Concluzii. Bolile genetice și epilepsia adesea decurg concomitent, însă mecanismele patogenetice care stau la baza acestei asocieri sunt încă neclare și necesită studii suplimentare. Este necesar să se recunoască precoce prezența epilepsiei la un copil cu sindrom genetic, iar pentru realizarea unui diagnostic final sunt necesare investigații molecular-genetice indicate.

Prezența istoricului familial de BG și/sau epilepsie, a stigmatelor disembriogenetice, micro-/macrocefalie, dizabilități intelectuale din start avertizează medicul despre probabilitatea existenței unei tulburări genetice ce se poate asocia epilepsiei. Prezența fenotipului caracteristic și a istoricului familia va impune efectuarea testelor genetice cu scop de a pune diagnosticul corect.

Strategiile de testare genetică atât pentru epilepsie cât și pentru BG sunt similare și implică efectuarea cariotipării – cu scop de a evalua aberațiile cromozomiale, testului FISH – pentru a evidenția sindroamele microdeleționale, testarea paneelelor de gene specifice BG și/sau epilepsiei, iar în cazul în care toate acestea sunt negative se indică

secvențierea întregului genom. Costurile semnificative ale acestor teste reduc drastic corectitudinea diagnosticului și tratamentului, ceea ce scade calitatea vieții pacientului.

În acest articol au fost elucidate un șir de sindroame genetice asociate cu epilepsia. Astfel, putem conchide că pacienții suspecți de SXF trebuie testați genetic la prezența mutațiilor în gena FMRI. La toate fetițele cu retard mental și tulburări de comportament trebuie testată gena MECP2, iar la toții copiii cu macrocefalie se recomandă testarea genei PTEN. Cercetarea ulterioară a celor mai specifice gene BG/epilepsiei va permite perfecționarea panelului de gene necesar investigării la astfel de pacienți. Însă, prezența mutațiilor *de novo* mereu vor crea dificultăți în practica medicului genetic, astfel, cercetarea continuă și lucrul în echipă cu medicul neurolog sunt prerogativele de bază ce impun succesul stabilirii unui diagnostic și tratament de certitudine.

Bibliografie.

1. Archer H.L., Evans J., Edwards S., Colley J., Newbury-Ecob R., Osborne J., CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. In: *J. Med. Genet.*, 2006. 43: 729-734.
2. Brunetti-Pierri N., Paciorkowski A.R., Ciccone R., et. all. Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. In: *European Journal of Human Genetics*, 2011. 102-107.
3. Budimirovic D.B., Kaufmann W.E. What Can We Learn about Autism from Studying Fragile X Syndrome?, In: *Dev. Neurosci.*, 2011. 33:379-394.
4. Sprincean M., Hadjiu S., Feghiu L., et al. Tulburările din spectru autist în bolile genetice. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională: Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a VI-a: „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”*. Chișinău. 2023: 58-62. ISBN 978-9975-58-290-2
5. Hadjiu S., Sprincean M., Feghiu L., et al. Convulsions in the child: the clinical protocol. In: *J Romanian of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2019, 25(4): 25-44. ISSN: 2068-8040.
6. McLennan Y., Polussa J., Tassone F., Hagerman R., Fragile X Syndrome. In: *Current Genomics*. 2011 216-224.
7. Jokiranta E., Sourander A., Suominen A., Timonen-Soivio L., Brown A.S., Sillanpää M., Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. In: *J. Autism. Dev. Disord.*, 2013. 44(10): 2547-57.
8. Kamiya K., Kaneda M., Sugawara T., et all. A non-sense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a

patient with intractable epilepsy and mental decline. In: *J. Neurosci.*, 2004. 24: 2690-2698.

9. Lee B.H., Smith T., Paciorkowski A.R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. In: *Epilepsy Behav.*, 2015. 47:191–201.

10. Burac N., Hadjiu S., Călcii C., et. al. Autistic spectrum disorders in children with epilepsy. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 24, nr. 3, pp. 35-49. ISSN: 2068-8040.

11. Viscidi E.W., Johnson A.L., Spence S.J., Buka S.L., Morrow E.M., Triche E., The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with Autism Spectrum Disorder. In: *Autism*, 2014. 8(8): 996–1006.

12. Zweier M., Gregor A., Zweier C. et. all. Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. In: *Hum. Mutat.* 2010. 31:722-733.

© VASILACHI DORINA¹, SVETLANA HADJIU^{1,2}, STELA RACOVITĂ¹, OLGA TIHAI¹,
NINEL REVENCO^{1,2}, MARIANA SPRINCEAN^{1,2}

PARTICULARITĂȚI NEUROGENETICE ÎN SINDROMUL X-FRAGIL (REVIU DE LITERATURĂ)

¹*Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF “Nicolae Testemițanu”,*

²*Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”,*

³*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

REZUMAT

Cuvinte cheie: sindromul X Fragil, tulburări de comportament, sindromul de tremor/ataxie asociat X fragil, FMR1.

Introducere. Sindromul X-fragil (FXS) reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă X-lincat dominant, fiind cea mai răspândită cauză de dizabilitate intelectuală moștenită cu variat grad de severitate și cea mai frecventă cauză monogenă a tulburării din spectrul autismului (TSA). Tulburările asociate cu X fragil cuprind mai multe afecțiuni, cauzate de mutații în gena FMR1. SXF rezultă dintr-o mutație completă sau >200 de repetări CGG în FMR1. Sindromul tremor/ataxie asociat cu X fragil (FXTAS) este o boală neurodegenerativă progresivă care apare la purtătorii de premutații de 55-200 repetări CGG în FMR1. *Scopul studiului:* Evidențierea spectrului de boli neuro-genetice, analiza manifestărilor clinice și aprecierea gravității acestora cu scop de ameliorare a diagnosticului precoce. *Material și metode.* Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale publicate în reviste științifice din anii 2013-2023 pe platformele PubMed, Medscape, GeneCards, Medline, NCBI, Oxford Academic. *Rezultate.* În urma analizei studiilor clinice am constatat că FXS, o afecțiune de neurodezvoltare se dezvoltă odată cu mutația completă a genei *FMR1* și FXTAS, o boală neurodegenerativă suferită de purtătorii de premutație în vârstă ai genei *FMR1*, aceste două sindroame au o prezentare clinică și patologică foarte distinctă, în timp ce împărtășesc aceeași origine: mutația genei *FMR1*. FXS fiind o afecțiune ereditară monogenică, transmisă X-lincat dominant este însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament, asociate cu TSA. Totodată FXTAS, o boală neurodegenerativă progresivă care apare la purtătorii de premutație a 55-200 de repetări CGG în FMR, se caracterizează prin tremor cinetic, ataxie la mers, parkinsonism, disfuncție executivă și neuropatie. Consilierea genetică pentru familiile cu FXS este o provocare, având în vedere complexitatea tulburărilor, moștenirea multigenerațională și fenotipurile multiple. *Concluzii.* Spectrul clinic al FXS este larg, prezentându-se nu numai ca o dizabilitate intelectuală izolată, ci și ca o afecțiune multisistemică, implicând predominant SNC. Testările genetice contribuie la recunoașterea cazurilor de boli genetice la copiii cu TSA. Consilierea genetică antenatală permite planificarea familială și reducerea acestei boli.

SUMMARY.

NEUROGENETIC FEATURES IN X-FRAGILE SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Key words: fragile X Syndrome, behavioural disorders, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FMR1.

Introduction. Fragile X syndrome (FXS) is a monogenic, inherited, X-linked dominant disorder, the most common cause of inherited intellectual disability of varying severity and the most common monogenic cause of autism spectrum disorder (ASD). Fragile X-associated disorders include several conditions, caused by mutations in FMR1. FXS results from a complete mutation or >200 CGG repeats in FMR1. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a progressive neurodegenerative disorder that occurs in carriers of 55-200 CGG repeats in FMR1. *The purpose of the study:* Highlighting the spectrum of neurogenetic diseases associated with FXS, analyse clinical manifestations and assess severity with the aim of improving early diagnosis. *Material and methods.* We used observational method of formal studies published in scientific journals from 2013-2023 on PubMed, Medscape, GeneCards, Medline, NCBI, Oxford Academic platforms. *Results.* Based on the analysis of clinical studies we found that FXS, a neurodevelopmental disorder develops with complete mutation of FMR1 gene and FXTAS, a neurodegenerative disease suffered by prematurely aged carriers of FMR1 gene, these two syndromes have a very distinct clinical and pathological

presentation while sharing the same origin: mutation of *FMR1* gene. FXS being a monogenic, X-linked dominantly inherited disorder is accompanied by varying degrees of intellectual retardation and behavioural disorders associated with ASD. FXTAS, a progressive neurodegenerative disease occurring in premutation carriers of 55-200 CGG repeats in *FMR*, is characterized by kinetic tremor, gait ataxia, parkinsonism, executive dysfunction and neuropathy. Genetic counseling for families with FXS is challenging given the complexity of the disorder, multigenerational inheritance, and multiple phenotypes. *Conclusions.* The clinical spectrum of FXS is broad, presenting not only as an isolated intellectual disability, but also as a multisystem disorder, predominantly involving the CNS. Genetic testing contributes to the recognition of genetic disorders in children with ASD. Antenatal genetic counselling allows family planning and reduction of this disease.

Introducere. Tulburările asociate cu X fragil cuprind mai multe afecțiuni, care sunt cauzate de mutații de expansiune ale genei X fragil retard mental 1 (*FMR1*). Sindromul X fragil, numit și sindromul Martin-Bell sau deficiența mentală X-lincată dominantă este o tulburare de repetare trinucleotidică non-mendeliană. FXS reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-lincată dominant, ce este însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament. [1]

FXS reprezintă cea mai răspândită cauză moștenită de dizabilitate intelectuală ușoară până la severă și cea mai frecventă cauză monogenă a tulburării spectrului autist (TSA). [2,3]

Este a doua cauză proeminentă a retardului mental (RM), care se manifestă ca urmare a dezvoltării atipice a regiunii citozină-guanină-guanină (CGG). Această extensie neregulată a regiunii CGG dă naștere la metilare și tăcere a retardului mintal fragil X 1 (*FMR1*), care determină o pierdere a proteinei fragile X de retard mental 1 (FMRP). Această reducere sau pierdere a FMRP este cauza principală a RM. Are o implicare multisistemică care prezintă caracteristici neuropsihiatrice cum ar fi RM, întârzierea vorbirii și limbajului, tulburarea spectrului autist, hiperexcitarea senzorială, anxietatea socială, contactul vizual anormal, timiditatea și comportamentul agresiv. [4]

Mutația genei *FMR 1*, localizată pe cromozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal există mai puțin de 60 de repetiții CGG; în cursul ovogenezei, printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG, se poate produce creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți. Gena *FMR1* dă naștere unei familii de tulburări atunci când elementul său necodificator de repetare CGG este extins fie la intervalul de premutație (55–200 de repetări CGG), fie la intervalul complet de mutații (>200 de repetări CGG). [5] Persoanele cu sindrom X fragil au aproape întotdeauna (în mai mult de 99% din cazuri) o mutație completă a genei *FMR1*, ceea ce înseamnă că au peste 200 de repetări CGG și o metilare anormală a

genei. Metilarea este o modificare chimică a ADN-ului care poartă codul genetic al unei gene, iar metilarea anormală asociată cu sindromul X fragil face ca gena să nu poată produce FMRP (proteina FMR), proteina produsă de gena *FMR1*, necesară dezvoltării normale. În rare ocazii, unor pacienți cu sindrom X fragil le lipsește parțial sau complet gena *FMR1* din cauza unei ștergeri a ADN-ului de pe cromozomul X unde *FMR1* este localizat și au sindromul deoarece celulele lor nu produc FMRP.

S-a descoperit că pacienții ultra-rari cu sindrom X fragil au o mutație într-o singură bază ADN (numite mutații punctuale) care rezultă în FMRP absent sau defect. FMRP este implicat în realizarea de conexiuni între neuroni (celule nervoase) din creier. [6] Absența sau reducerea severă a acestei proteine duce la simptomele sindromului X fragil. În majoritatea cazurilor unii copii cu premutație au abilități intelectuale normale, corespunzătoare vârstei, însă alți copii au probleme de dezvoltare, inclusiv tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), timiditate, anxietate socială și tulburări din spectrul autismului precum: dificultăți pe termen lung legate de comunicare nonverbală, interacțiune socială, interese limitate și comportament repetitiv. FXS de asemenea este legat de alte tulburări neurologice și psihiatrice. FXS este cauzată de o expansiune tripletă care inhibă expresia genei *FMR1*, așadar produsul genic, FMRP, reglează metabolismul ARNm în creier și controlează astfel expresia moleculelor cheie implicate în semnalizarea receptorilor și morfologia coloanei vertebrale. [7]

Scopul studiului: Evidențierea spectrului de boli neuro-genetice asociate cu sindromul X Fragil, analiza manifestărilor clinice și aprecierea gravității cu scop de ameliorare a diagnosticului precoce.

Material și metode. Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale publicate în reviste științifice din anii 2013-2023 pe platformele PubMed, Medscape, GeneCards, Medline, NCBI, Oxford Academic, Google Scholar.

Rezultate. În urma analizei studiilor clinice am constatat că Sindromul X fragil, o afecțiune de neurodezvoltare care se dezvoltă odată cu mutația completă a genei *FMR1*,

localizată la nivelul q27.3 al cromozomului X și sindromul de tremor/ataxie asociat X fragil, o boală neurodegenerativă suferită de purtătorii de premutație în vârstă ai genei *FMRI*, aceste două sindroame au o prezentare clinică și patologică foarte distinctă, în timp ce împărtășesc aceeași origine: mutația genei *FMRI*.

Sindromul X Fragil. FXS este cauzată de lipsa sau deficiența proteinei *FMRI* FMRP atât la bărbați, cât și la femei, cu o mutație completă. Cu repetări CGG de > 200 există de obicei tăcere a *FMRI* prin metilare. Lipsa ulterioară a

FMRP, un regulator al translației, duce la dereglarea a sute de proteine care afectează plasticitatea sinaptică și conectivitatea la nivelul creierului în curs de dezvoltare, ducând la dizabilitate intelectuală (ID) și alte caracteristici clinice ale sindromului. [8]

Trei tulburări bine definite - FXS, FXTAS și FXPOI - sunt asociate cu expansiuni ale *FMRI* (tabelul 1). Fenotipurile asociate cu expansiuni ale *FMRI* sunt de obicei legate de disfuncții ale sistemului nervos central și/sau probleme de reproducere.

Tabelul 1

Corelația dintre genotip-fenotip a *FMRI*. [9]

Expansiunea	Tulburarea asociată cu X fragil	Vârsta de debut	Fenotip
>200 CGG	FXS FXTAS	3-4 ani >55 ani	Dizabilitate intelectuală, autism, convulsii. Tremor cinetic, ataxie a mersului, disfuncție executivă, neuropatie.
55-200 CGG	FXTAS FXPOI	>55 ani <40 de ani Orice vârstă	Tremor cinetic, ataxie a mersului, disfuncție executivă, neuropatie. Infertilitate, menopauză prematură. Nedefinit: alte boli medicale la femeile purtătoare
41-54 CGG	FXTAS FXPOI	>55 de ani <40 de ani	Tremor cinetic, ataxie a mersului, disfuncție executivă, neuropatie. Infertilitate, naștere premată.

Copiii cu FXS prezintă de obicei întârziere în dezvoltare. Deși întârzierile motorii sunt adesea observate, acestea tind să fie ușoare, iar băieții afectați ajung cel mai frecvent la medic din cauza tulburărilor de limbaj întârzieri de limbaj. Hipotonia este adesea prezentă la începutul vieții, dar se îmbunătățește odată cu dezvoltarea și până la vârsta școlară evoluează în probleme de coordonare și praxis. Fetele și băieții cu funcționalitate superioară cu FXS pot avea o achiziție timpurie a limbajului destul de normală și pot prezenta probleme de comportament, anxietate, deficit de atenție-hiperactivitate simptome de

tulburare de deficit de atenție și deficit de atenție, sau întârzieri în învățare la școală. Băieții cu FXS prezintă în mod obișnuit o dizabilitate intelectuală, care poate varia de la ușoară la severă, cu caracteristici puncte forte și puncte slabe caracteristice în domenii specifice de cunoaștere și limbaj. Coeficientul intelectual (IQ) tinde să scadă cu vârsta în timpul copilăriei, ceea ce nu este rezultatul regresiei, ci mai degrabă a eșecului de a ține pasul cu ritmul normal de dezvoltare intelectuală. Coeficientul de inteligență mediu la bărbații adulți cu FXS este de 40-50, cu o vârstă mentală de aproximativ 5-6 ani. [9]

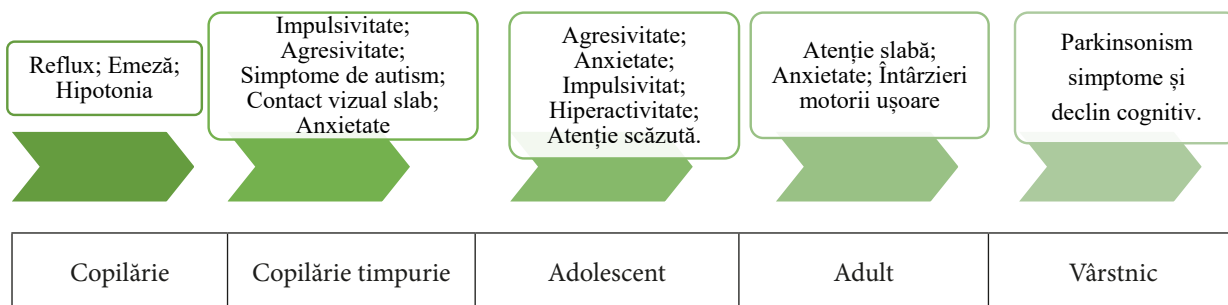


Fig. 1. Caracteristicile clinice ale FXS. Evoluția manifestărilor clinice în funcție de vârstă. [1]

Majoritatea sugarilor cu FXS au dificultăți în alimentație, reflux esofagian. După primul an de viață, indivizii au un contact vizual deficitar și o tendință de a flutura cu mâna de emoție; mușcăturile de mână sau mestecarea hainelor sunt, de asemenea, frecvente. Până la 20% dintre pacienți au strabism. Mulți copii cu FXS prezintă anxietate și hiperexcitație senzorială în al doilea an de viață și odată ce sunt capabili să meargă, ei devin de obicei hiperactivi. Într-adevăr, 80% dintre băieții cu FXS au hiperactivitate substanțială până la vârsta de 3-4 ani și sunt diagnosticați cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD), deși numai 40% dintre fete cu FXS sunt diagnosticate cu ADHD până la vârsta școlară. Obezitatea este raportată la ~35% dintre pacienți până la adolescență, datorită deficiențelor senzoriale. Copii prezintă hipotonie, întâzieri motorii. Simptomele tulburării de spectru autist (TSA) se pot dezvolta în timpul copilăriei timpurii, iar ~50-60% dintre bărbați și 20% dintre femelele cu FXS. [1] Dizabilitatea intelectuală este frecventă la bărbații cu FXS, deși ~15% dintre bărbați (predominant cei cu mozaicism) și 70% dintre femei au un IQ normal, dar au probleme de învățare și emoționale. Multe dintre simptomele inițiale ale FXS, cum ar fi impulsivitatea, anxietatea și atenția deficitară, persistă până la vârsta adultă. În timpul etapelor vârstei adulte, ~17% dintre pacienții cu FXS pot prezenta simptome de parkinsonism și declin cognitiv, tulburări de somn, trezirea în mijlocul nopții. [1]

Caracteristicile fizice ale FXS includ o față alungită cu fisuri palpebrale lungi, frunte lată, palat înalt, urechi proeminente, articulații hiperextensibile ale degetelor, picioare plate și macroorhidie (în timpul și după pubertate), strabism, erori de refracție, hipotonie, bătăi ale mâinilor, contact vizual slab, tulburări de limbaj de la vorbirea rapidă până la lipsa completă a vorbirii, în funcție de severitatea fenotipului, dizabilitate intelectuală moderată până la severă, convulsii. Unii au un fenotip al sindromului Prader-Willi (PWS) cu obezitate, hiperfagie și hipogonadism, dar le lipsesc hipotonia și problemele de alimentație caracteristice în copilărie. [9] Pe lângă caracteristicile recunoscute în mod obișnuit, pacienții pot prezenta o prezentare variabilă a modificărilor țesutului conjunctiv. Prezența lor este atribuită dereglării FMRP a componentelor esențiale ale matricei extracelulare, inclusiv elastina. Descoperirile fenotipice legate de problemele conjunctive includ pielea catifelată moale, hiperextensibilitatea articulațiilor, în special la nivelul degetelor, degetele mari articulate, picioarele plate cu pronație, prolapsul valvei mitrale, rădăcina aortică dilatată și scolioza ocazională.

După pubertate, există o tendință de îmbunătățire a celor mai problematice comportamente din timpul copilăriei, inclusiv agresivitate, hiperactivitate și iritabilitate; cu

toate acestea, comportamentul și comorbiditățile se pot agrava și la cei expuși la neurotoxine exogene. La vârsta adultă, pacienții cu FXS par să aibă un risc crescut de hipertensiune arterială, obezitate, tulburări gastro-intestinale, parkinsonism, tulburări de dispoziție, anxietate și, în unele cazuri, demență

Sindromul de tremor/ataxie asociat X fragil este o boală neurodegenerativă progresivă care apare la purtătorii de premutație a 55-200 de repetări CGG în FMR1 și se caracterizează prin tremor cinetic, ataxie la mers, parkinsonism, disfuncție executivă și neuropatie. [9]

Deși diferite în etiologie, FXTAS ca și FXS este mai frecventă la bărbați datorită etiologiei legate de X a bolii genei FMR1. Se estimează, în urma unui studiu efectuat în Statele Unite, că 1 din fiecare 403 bărbați sunt purtători ai premutării FMR1 și dintre aceștia, 40% vor fi diagnosticați cu FXTAS până în al șaptelea deceniu de viață. [8] În comparație, femeile purtătoare de premutație au o prevalență de 1 la fiecare 209 și doar o șanse estimate de 16% de a dezvolta FXTAS datorită faptului prezenței cromozomului X care funcționează normal.

Disfuncția autonomă și impotența sunt, de asemenea, frecvente. Tulburarea de mișcare de FXTAS este cea mai caracteristică tulburare, mulți pacienți cu FXTAS fiind inițial diagnosticați cu tremor, ataxie sau boala Parkinson. Tremorul cinetic debutează de obicei în mâini și progresează încet până când pacientul are un tremor ilizibil la 9 ani și are dificultăți în activitățile vieții cotidiene la 16 ani. Tremorul capului poate fi, de asemenea, observat.

Parkinsonismul este mai ușor decât cel observat în boala Parkinson, cu mai multă bradikinezie și rigiditate decât tremor de repaus sau instabilitate posturală. Studii recente au sugerat că există două subtipuri de FXTAS: unul care este mai mult cu predominantă de tremor și altul cu ataxie a mersului și tulburări cognitive. O proporție mare de pacienții cu FXTAS prezintă neuropatie, care este o polineuropatie senzorio-motorie axonală dependentă de lungime. Disfuncția autonomă este prezentă, sub forma unei disfuncții urinare și impotență.

Disfuncția cognitivă în FXTAS începe de obicei în domeniul executiv și se extinde pentru a include alte funcții corticale și subcortice. Pacienții au întâzieri la nivelul de procesare a informației și o afectare a comportamentului. Deteriorarea limbajului verbal și a IQ-ului de performanță sunt, de asemenea, frecvente. Patruzeci la sută dintre pacienții cu FXTAS îndeplinesc criteriile pentru demență cu un model mixt cortical-subcortical. Demența este de obicei precedată de simptome motorii (cu un interval de timp mediu de 3,7 ani) și apare la bărbații cu FXTAS care sunt semnificativ mai în vârstă (vârsta medie de 69,2 ani).

Tulburările psihiatrice apar la 50% dintre pacienții cu FXTAS. Tulburările de anxietate sunt frecvente și includ fobia socială, fobiile specifice și tulburarea de anxietate generalizată. Depresia este observată la 40% dintre. Pe măsură ce boala progresează, bărbații cu FXTAS pot deveni ostili, agitați și iritabili, ceea ce face ca îngrijirea lor să fie foarte dificilă. [9] [10]Semnul radiologic distinctiv al FXTAS este un semnal crescut în secvență T2 RMN la nivelul substanței albe cerebrale. Această caracteristică nu este des întâlnit la femei; cu toate acestea, scanările RMN ale femeilor cu FXTAS dezvăluie un semnal crescut la nivelul corpului calos și la nivelul punții. La ambele sexe se observă o creștere moderată până la severă a corticalei, o atrofiere generală și creșterea volumului ventricular.[11]

O comorbiditate importantă în FXS este epilepsia. Rapoartele au sugerat o prevalență a convulsiilor în rândul copiilor FXS, prezentă la 10-20% la băieți și 5-10% la fete. Crizele complexe au fost raportate a fi cele mai frecvente în rândul pacienților cu FXS cu epilepsie (89,3%), urmate de crize tonico-clonice generalizate (46,4%) și crize parțiale simple (25%). Acest din urmă tip este întotdeauna asociat cu un alt tip de epilepsie; convulsiile febrile au fost raportate la 7,1% dintre pacienții cu crize epileptice. Vârsta de debut este de obicei între 2 și 10 ani, iar această comorbiditate dispare de obicei odată cu creșterea, deși 25% dintre pacienții cu FXS continuă să aibă epilepsie până la vârsta adultă. Convulsiile au de obicei o frecvență scăzută de recurență și uneori se manifestă în urma infecțiilor intercurrente sau a expunerii la alți factori de mediu. [12]

Majoritatea părinților raportează că calitatea vieții în sindromul X fragil este bună, cu cele mai scăzute scoruri de calitate a vieții în funcționarea cognitivă. Prognosticul depinde de amploarea și severitatea stărilor comorbide, variind de la ușoare la severe. Prezența autismului, în special, prezintă o provocare pentru calitatea vieții pe termen lung și capacitatea de a funcționa independent. Este important de menționat că pacienții cu dizabilități intelectuale au o rată de mortalitate mai mare decât populația generală.

Concluzii. Spectrul clinic al FXS este larg, prezentându-se nu numai ca o dizabilitate intelectuală izolată, ci și ca o afecțiune multisistemică, care implică predominant sistemul nervos central, dar care poate afecta orice sistem. Simptomele pozitive ale TSA deseori pot pune în discuție prezența unui sindrom genetic asociat, care necesită confirmare printr-o perioadă mai îndelungată de evaluare. Testările genetice contribuie la recunoașterea cazurilor de boli genetice la copiii cu TSA, cel mai des întâlnindu-se SXF. Consilierea genetică antenatală permite planificarea familială și reducerea acestei boli.

În acest articol au fost elucidate manifestările neuro-genetice atât a sindromului X fragil, cât și a tulburărilor asociate: sindromul de tremor/ataxie asociat X fragil, manifestările epileptice.

Prezența istoricului familial de SXF, a factorilor de risc: nemodificabili (vârsta, rasă, sex, greutatea ponderală mică la naștere), inclusiv factorii de risc modificabili, bine documentați (defecte la naștere, boli ale placentei, TORCH infecții, hipertensiune arterială), prezența triadei: dismorfism facial, macroorhidism și retard mental moderat cu note autiste, indică prezența unei boli genetice, ce necesită evaluare și realizarea testelor genetice la prezența mutațiilor în gena FMR1. Deasemenea persoanele care au un istoric familial agravat cu cazuri de retard mental sau care sunt cunoscuți a fi purtători ai mutației genei FMR1, pot efectua diagnosticul prenatal inclusiv biopsia de vilozități corionice sau amniocenteza cu studii molecular-genetice. Odată diagnosticați orice copil care suferă de SXF trebuie să beneficieze de o echipă multidisciplinară, pentru a avea șansa de a realiza cât mai multe abilități individuale.

Bibliografie.

1. R. J. Hagerman, E. Berry-Kravis, H. C. Hazlett, et. all. “Fragile X syndrome,” In: *Nature Reviews Diseases Primers*, 2017, vol. 3, pp. 1-19, doi: 10.1038/NRDP.2017.65.
2. W. L. Stone, H. Basit, M. Shah, et. all. “Fragile X Syndrome,” In: *StatPearls*, 2023. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459243/>
3. D. D. Protic, R. Aishworiya, M. J. Salcedo-Arellano, et. all. “Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment,” 2022, In: *Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 4, pp. 1-20, doi: 10.3390/ijms23041935.
4. R. Ranjan, S. Jha, P. Prajjwal, A. Chaudhary, et. all. “Neurological, Psychiatric, and Multisystemic Involvement of Fragile X Syndrome Along With Its Pathophysiology, Methods of Screening, and Current Treatment Modalities,” In: *The Cureus Journal of Medical Science*. 2023, vol. 15, no. 2, pp. 1-12, doi: 10.7759/cureus.35505.
5. R. Hagerman, J. Au, and P. Hagerman, “FMR1 pre-mutation and full mutation molecular mechanisms related to autism,” *J. Neurodev. Disord.*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 211-224, doi: 10.1007/s11689-011-9084-5.
6. S. Jack, C. Tarleton, R. A. Saul, “Fragile X Syndrome In: (NORD), *National Organization for Rare Disorders*,” 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/fragile-x-syndrome/>
7. C. Bagni, F. Tassone, G. Neri, et. all. “Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics,”

In: *The Journal of Clinical Investigation.*, 2012, vol. 122, no. 12, pp. 4314–4322, , doi: 10.1172/JCI63141.

8. M. J. Salcedo-Arellano, B. Dufour, Y. McLennan, et. all. “Fragile X syndrome and associated disorders: Clinical aspects and pathology,” In : *Neurobiology of Disease*, 2020 , vol. 136, p. 704-740, 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2020.104740.

9. D. A. Hall and E. Berry-Kravis, *Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome*, 1st ed., In: *Handbook of Neurology*. 2018, vol. 147, pp: 377-391. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00025-7.

10. National Fragile-X Foundation, Computing networking “Fragile X 101,” 2019. Disponibil la: [https://info.fragilex.org/hubfs/Fragile X 101 Booklet Dec 2019.pdf](https://info.fragilex.org/hubfs/Fragile%20X%20101%20Booklet%20Dec%202019.pdf)

11. D. A. Hall, R. C Birch, M. Anheim, et. all. “Emerging topics in FXTAS,” In: *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2014,vol. 6, pp.1-10, doi: 10.1186/1866-1955-6-31.

12. C. Ciaccio, L. Fontana, D. Milani, et. all. “Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses,” In: *Italian Journal of Pediatrics*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 1–12, , doi: 10.1186/s13052-017-0355-y.

ARTRALGIA LA COPIL - CUTIA PANDOREI

*Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria", Clinica 2,
UMF "G.r T. Popa", Iași, România*

Cuvinte cheie: durere osteo-articulară, sarcoidoza, copil

Durerea osteo-articulară la copil ridică numeroase capcane de diagnostic pozitiv și management terapeutic, recunoscând o paletă largă de condiții etiologice generatoare, de la cele mai frecvente (infecțioase, artrite reactive, malignități, traumatisme și alte boli ortopedice, boli autoimune inflamatorii, inclusiv intestinale) până la cele mai rare, între care și sarcoidoza. Deși, cel mai frecvent expresia sa fenotipică clinică de debut este afectarea pulmonară, există unele forme particulare copilului sub vârsta de 5 ani, care au manifestări non-sugestive de tip artrita juvenilă idiopatică, dermatita atopică și/sau uveita. Implicarea sistemică extinsă pe parcursul evolutiv, poate sugera sarcoidoza, însă fundamentarea diagnostică înseamnă examen histo-patologic care identifică infiltrația granulomatoasă non-cazeoasă, și/sau imunofenotipare din lichidul de lavaj bronho-alveolar (CD4+/CD8+

>3.5:1), teste genetice pentru formele cu debut precoce (sindrom Blau-gena NOD2). În formele de boală rezistente sau parțial respondere la imunosupresivele uzuale, inclusiv corticoterapie sistemică, se poate aborda tratamentul cu agenți biologici ant-TNF alfa. Prezentăm un caz de sarcoidoză debutată la vârstă mică prin elemente clinice “capcană”: artrită, eczemă, infecții recurente, și evoluție spre extindere sistemică care a pus probleme de diagnostic și management terapeutic.

În concluzie, durerea osteo-articulară la copil este o adevărată “cutie a Pandorei”, prin diagnostic și tratament, și care necesită reconsiderare diagnostică etapizată ori de câte ori nu se obține controlul terapeutic al bolii sau se modifică tabloul clinic, spre extindere sistemică.

ARTHRALGIA IN CHILDREN - PANDORA'S BOX

*Children's Emergency Clinical Hospital "Sf Maria", Clinic 2,
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iasi, Romania*

Keywords: osteo-articular pain, sarcoidosis, child

Osteo-articular pain in children raises numerous pitfalls of positive diagnosis and therapeutic management, recognizing a wide range of etiological conditions, from the most common (infectious, reactive arthritis, malignancies, trauma and other orthopedic diseases, inflammatory autoimmune diseases including intestinal) to the rarest, including sarcoidosis. Although the most common clinical phenotypic expression of onset is pulmonary involvement, there are some particular forms in children under the age of 5 that have non-suggestive manifestations such as juvenile idiopathic arthritis, atopic dermatitis and/or uveitis. Extensive systemic involvement during the course of development may suggest sarcoidosis, but the diagnostic rationale involves histopathological examination identifying non-causal granulomatous infiltration, and/or immunophenotyping of bronchoalveolar lavage

fluid (CD4+/CD8+ >3.5:1), genetic testing for early-onset forms (Blau-gene NOD2 syndrome). In forms of disease resistant or partially responsive to the usual immunosuppressants including systemic corticosteroids, treatment with anti-TNF alpha biologic agents may be approached. We present a case of sarcoidosis with a young age onset with clinical features of "pitfall": arthritis, eczema, recurrent infections, and evolution to systemic extension which posed diagnostic and therapeutic management problems.

In conclusion, osteo-articular pain in children is a real "Pandora's box" in terms of diagnosis and treatment, and requires staged diagnostic reconsideration whenever therapeutic control of the disease is not achieved or the clinical picture changes towards systemic extension.

© BERNIC JANA^{1,2,6,7}, PETROVICI VERGIL^{1,4,8}, CIUNTU ANGELA^{1,3,6}, CELAC VICTORIA^{6,7},
ROLLER VICTOR^{1,2,5}, REVENCO ADRIAN^{6,7}

PIELONEFRITA XANTOGRANULOMATOASĂ LA COPIL

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

³Departamentul Pediatrie,

⁴Catedra de Morfopatologie,

⁵Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,

⁶IMSP Institutul Mamei și Copilului,

⁷Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică academician „Natalia Gheorghiu”,

⁸Serviciul de Anatomie patologică și citopatologie

Cuvinte cheie: pielonefrita xantogranulomatoasă, copii.

Introducere. Pielonefrita xantogranulomatoasă prin gravitatea complicațiilor sale, inclusiv în formele asimptomatice, depistate tot mai des cu ocazia examenelor biologice, ecografice, reclamă de a optimiza diagnosticul și tratamentul. Cel mai frecvent patologia dată decurge sub masca pielonefritei acute, tumorii renale, afecțiunea fiind unilaterală. Incidența pielonefritei xantogranulomatoase constituie 1% dintre toate procesele inflamatorii de rinichi de genă infecțioasă. Afecțiunea dată este raportată chiar și la copii începând cu a 12 zi de viață, deci la nou-născuți. Diagnosticul de prezumție se face prin tomografia computerizată, pe când cel definitiv - numai prin examenul morfopatologic al țesutului renal, deci numai după rezolvare prin intervenție chirurgicală. Problemele de diagnostic, tratament, dar și raritatea afecțiunii date a servit indicație de a raporta următorul caz clinic.

Material și metode. Pacienta E.D., în vârstă de 3 ani a fost diagnosticată cu pielonefrită xantogranulomatoasă. Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectului Programul de stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” cu cifrul 20.80009.8007.06. Aviz favorabil al Comitetului de etică din 25.02.2021, nr. 6.

Rezultate. Pacienta E.D., în vârstă de 3 ani, internată în clinică cu febră, dureri abdominale, inapetență, scădere ponderală în ultimul an, tuse uscată rară, anemie. Diagnosticul de trimitere bronhopneumonie bilaterală, anemie fierodeficitară gr. III, infecția tractului urinar. Din antecedentele personale reținem, că copilul se considera bolnav de 6 luni, cu debut cu febră, vome repetate, alterarea stării generale. Copilul a fost consultat de medicul de familie. A urmat tratament de rehidratare pe o durată de 7 zile, dar fără efect, ulterior copilul a urmat tratament în serviciul de hematologie. Copilul vaccinat conform

calendarului național de imunizări. Biologic: hemoglobina - 85 g/l, er - $3,5 \times 10^{12}/l$ (scăzută), hematocritul - 25% (scăzut), leucocite - $20,7 \times 10^9/l$ (crescut), viteza de sedimentare a hematiilor - 50 mm/oră (crescut). Creatinina în ser 56 $\mu\text{mol}/l$ (crescută), feritina - 170,8 ng/ml (crescută), fibrinogen - 4,98 mg/dL (crescut). Explorarea ecografică a sistemului urinar: rinichiul pe dreapta cu lungimea 79 mm, anteroposterior - 56 mm, contur neregulat, boselat, parenchim - 14,5 mm, bazinet - 7-8 mm, capsula îngroșată - 3 mm. Pe dreapta în proiecția bazinetului se constată 2 ecouri hiperecogene cu diametrul - 16 mm și 9 mm cu con de umbră distal masiv, la polul inferior pe dreapta al rinichiului drept în proiecția calicilor - multiple ecouri cu diametrul 3-7 mm. În jurul rinichiului drept ecogenitatea țesuturilor hipoecogenă 15 mm. Rinichiul pe stânga cu lungimea 83 mm, anteroposterior - 29 mm, parenchimul - 11 mm, bazinetul - 5 mm, vezica urinară - 40 cm^3 , pereții - 2 mm. Radiografia panoramică din 24.03.2023: pe dreapta un calcul radioopac în proiecția rinichiului pe dreapta situat la nivelul L1 și L2. Urografia intravenoasă la minutul 7, 14, proba ortostatică la minutul 25 se vizualizează calcul pe dreapta, pe stânga sistemul calice - bazinet contrastat, ureter contrastat pe alocuri, fără careva dilatări. Rinichiul pe dreapta afuncțional. Explorarea computer tomografică a abdomenului cu contrastare remarcă nefrolitiază masivă pe dreapta, nu se exclude în asociere cu pielonefrita xantogranulomatoasă, se observă numeroși ganglioni limfatici paraaortali și paracavali, dar și numeroși ganglioni limfatici ai regiunii iliace și inghinală centimetrică, hepatosplenomegalie grad moderat, semne de hipertensiune portală minimă, ascită difuză moderată. La consiliu preoperator, luând în considerație lipsa funcției rinichiului pe dreapta, s-a luat decizia de efectuat nefrectomie pe dreapta. S-a intervenit chirurgical, anestezie oro-traheală, constatându-se un rinichi modificat, fiind prezente și multiple adenopatii.

S-a efectuat nefrectomia. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Copilul a fost externat la domiciliu. Postoperator a urmat tratament conservator: antibioticoterapie, antihipoxante.

Concluzii. Diagnosticul este dificil prin faptul, că tabloul clinic în pielonefrita xantogranulomatoasă este atipic,

dificil, care redirecționează la un proces patologic neoplazic. Trebuie de efectuat un diagnostic bine codificat pentru a aprecia patologia în cauză la timp. Prognosticul general al bolii este bun, iar moartea din cauza ei este relativ rară.

© BERNIC JANA^{1,2,6,7}, PETROVICI VERGIL^{1,4,8}, CIUNTU ANGELA^{1,3,6}, CELAC VICTORIA^{6,7},
ROLLER VICTOR^{1,2,5}, REVENCO ADRIAN^{6,7}

XANTHOGRANULOMATOUS PYELONEPHRITIS IN A CHILD

Keywords: xanthogranulomatous pyelonephritis, children.

Introduction. Xanthogranulomatous pyelonephritis due to the severity of its complications, including asymptomatic forms, detected more and more often during biological, ultrasound examinations, requires optimizing the diagnosis and treatment. Most commonly, this pathology proceeds under the guise of acute pyelonephritis, kidney tumor, the condition being unilateral. The incidence of xanthogranulomatous pyelonephritis constitutes 1 % of all inflammatory processes on the kidneys of infectious genesis. This condition is reported even in children from the 12th day of life, so in newborns. The diagnosis of presumption is made by computed tomography, while the definitive one - only by morphopathological examination, of the renal tissue, so only after resolution by surgery. Problems in diagnosis, treatment, but also the rarity of the given condition served as an indication to report the following clinical case.

Material and methods. A 3-year-old patient E.D. was diagnosed with xanthogranulomatous pyelonephritis. The work was carried out within the project State Program «Modern personalized surgery in the diagnosis and complex treatment of tumors in children» with the cipher 20.80009.8007.06. Favorable opinion of the Ethics Committee of 25.02.2021, nr. 6.

Results. Patient E.D., 3 years old, hospitalized in our clinic with fever, abdominal pain, inappetence, weight loss in the last year, rare dry cough, anemia. Diagnosis of referral bilateral bronchopneumonia, iron deficiency anemia gr. III, urinary tract infection. From personal history, we note that the child is considered to be sick for 6 months, with the onset of fever, repeated vomiting, alteration of the general condition. The child was consulted by the family doctor. She underwent rehydration treatment for 7 days, but without any effect, then the child underwent treatment in the hematology service. The child vaccinated according to the national immunization calendar. Biological: hemoglobin - 85 g/l, er - $3,5 \times 10^{12}/l$ (low), hematocrit - 25% (low), leukocytes - $20,7 \times 10^9/l$ (increased), erythrocyte sedimentation rate - 50 mm/hour (increased). Creatinine in serum - 56 $\mu\text{mol}/l$ (increased), ferritin - 170,8 ng/ml (increased), fibrinogen - 4.98 mg/dL (increased). Ultrasound exploration of the urinary system: kidney on the right - the length 79 mm, anteroposterior - 56 mm, irregular contour, bosselate, parenchyma

- 14.5 mm, pelvis - 7-8 mm, thickened capsule - 3 mm. On the right in the projection of the pelvis there are 2 hyperechogenic echoes with diameter - 16 mm and 9 mm with massive distal shadow cone, at the lower pole on the right of the kidney (right) in the projection of the calyx - multiple echoes with diameter - 3-7 mm around the right kidney echogenicity of hypoechogenic tissues 15 mm. Kidney on the left with length - 83 mm, anteroposterior - 29 mm, parenchyma - 11mm, pelvis - 5 mm, bladder - 40 cm^3 , walls - 2 mm. Panoramic radiography of 24.03.2023 on the right, a radiopaque calculus in the projection of the kidney on the right, located at the level of L1 and L2. Intravenous urography on minute 7, 14, orthostatic sample on minute 25 visualized calculus on the right, on the left calyx system - contrasted pelvis, ureter contrasted in places, without any dilatations. Kidney on the right afunctional. Computer tomographic exploration of the abdomen with contrasting notes massive nephrolithiasis on the right, is not excluded in association with xanthogranulomatous pyelonephritis, numerous paraaortal and paracaval lymph nodes are observed, but also numerous lymph nodes of the iliac and centimeter inguinal regions. Moderate degree hepatosplenomegaly. Signs of minimal portal hypertension. Moderate diffuse ascites. At the preoperative council, taking into account the lack of kidney function on the right, the decision was made to perform nephrectomy on the right. Surgical intervention with oro-tracheal anesthesia was performed, a modified kidney was found, and multiple adenopathies were present. Nephrectomy was performed. The postoperative period went without complications. The child was discharged from the hospital. Postoperatively, conservative treatment followed: antibiotic therapy, antihypoxants.

Conclusions. The diagnosis is difficult by the fact, that in xanthogranulomatous pyelonephritis the clinical picture is atypical, difficult, which redirects to a neoplastic pathological process. A well-coded diagnosis must be made in order to assess the pathology in question in time. The overall prognosis of the disease is good, and death from it is relatively rare.

© BERNIC JANA^{1,2,6,7}, CIUNTU ANGELA^{1,3,6}, PETROVICI VERGIL^{1,4,6,8}, ROLLER VICTOR^{1,2,5},
REVENCO ADRIAN^{6,7}, SÎRGIH ARTUR¹

ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ÎN RINICHIUL DUBLU LA COPII

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, ³Departamentul Pediatrie,

⁴Catedra de Morfopatologie,

⁵Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,

⁶IMSP Institutul Mamei și Copilului,

⁷Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică academician „Natalia Gheorghiu”,

⁸Serviciul de Anatomie patologică și citopatologie

Cuvinte cheie: anomalie congenitală renourinară, rinichi dublu, ureterocel, copil

Introducere. Conform cercetărilor recente, malformațiile congenitale reno-urinare la copii au înregistrat o creștere continuă în ultimele decenii, inclusiv și în Republica Moldova, reprezentând aproximativ 20% din totalul malformațiilor congenitale. Printre malformațiile renourinare frecvent întâlnite la copii este și rinichiul dublat, prezentând o incidență de 1 la 160 necropsii. Prevalența rinichiului dublu la copii este estimată de 1-2% din populația generală și variază în funcție de diferite populații și regiuni geografice. O anomalie frecvent întâlnită în structura acestor malformații este megaureterohidronefroza. Predomină la sexul masculin 4:1, fiind afectat mai frecvent ureterul rinichiului pe stânga cu o incidență de 1,5-4,5 cazuri. Afectarea este bilaterală în 25% din cazuri.

Material și metode. În susținerea celor relatate mai sus prezentăm următorul caz clinic: O.A. în vârstă de 6 luni, internat în secția Urologie a CNȘCP „Natalia Gheorghiu”, IMSP IM și C pentru leucociturie, micțiuni cu efort. Diagnosticul de prezumție: Megaureterohidronefroza ambelor pелоane renale pe stânga. Rinichi afuncțional pe stânga. Ureterocel ectopic pe stânga. Pentru stabilirea diagnosticului a urmat ecografia renală, urografia i/v, cistografia micțională.

Rezultate. Din antecedentele personale reținem, că patologia a debutat de la naștere, cu evoluție latentă,

manifestându-se clinic abea la vârsta de 6 luni a copilului. Din investigațiile paraclinice la internare reținem o anemie ușoară, leucocitoză. Sumarul de urină – leucocitele acoperă c/v, mucozități, bacterii +++. Markerii biochimici în ser au oferit relații normale. Urocultura a indicat prezența germenului patogen E. coli 10⁶. Diagnosticul definitiv: Anomalie congenitală renourinară. Rinichi dublu afuncțional pe stânga cu megaureterohidronefroza rinichiului pe stânga, ureterocel ectopic. Copilul a fost operat în mod programat, după o pregătire preoperatorie. S-a efectuat nefrectomia pe stânga cu excizia ureterocelului. Copilul a fost externat la domiciliu cu stare satisfăcătoare.

Concluzii. Malformațiile congenitale renourinare indiferent de vârstă, variantele și faza clinico-evolutivă, caracterul complicației, terenul biologic devin indicații absolute și neamânate pentru tratamentul chirurgical. Pentru un management mai bun al pacienților cu malformații congenitale renourinare este utilă evaluarea de către medicii pediatri, nefrologi, urologi, dar și medicii de familie a datelor privind factorii de risc și particularitățile clinico-paraclinice evolutive în asociere cu complicațiile în perioada postoperatorie pe termen precoce și la distanță la copiii cu malformații congenitale (rinichi dublu, megaureterohidronefroza, ureterocel etc.) pentru elucidarea severității simptomatologiei pacienților.

© BERNIC JANA^{1,2,6,7}, CIUNTU ANGELA^{1,3,6}, PETROVICI VERGIL^{1,4,6,8}, ROLLER VICTOR^{1,2,5},
REVENCO ADRIAN^{6,7}, SÎRGIH ARTUR¹

CLINICAL-PARACLINICAL ASPECTS IN THE DOUBLE KIDNEY IN CHILDREN

Keywords: congenital renourinary anomaly, double kidney, ureterocele, child

Introduction. According to recent research, congenital renourinary malformations in children have registered a continuous increase in recent decades, including in the Republic of Moldova, accounting for about 20% of all congenital malformations. Among the renourinary malformations commonly found in children is doubled kidney, presenting an incidence of 1 in 160 necropsies. The prevalence of double kidney in children is estimated by 1-2% of the general population and varies according to different populations and geographical regions. A common anomaly in the structure of these malformations is megaureterohydronephrosis. It predominates in males 4:1, affecting more frequently the ureter of the kidney on the left with an incidence of 1.5-4.5 cases. The damage is bilateral in 25% of cases.

Material and methods. In support of the above, we present the following clinical case: O.A. aged 6 months, hospitalized in the Urology Department of Natalia Gheorghiu CNSCP, IMSP Institute of Mother and Child for leukocyturia, micturition with effort. Diagnosis of presumption: Megaureterohydronephrosis of both renal pyelons on the left. Afunctional kidney on the left. Ectopic ureterocele on the left. Renal ultrasound, i/v urography, micturition cystography followed to establish the diagnosis. The work was carried out within the project State Program 20.80009.8007.32 «Surgical congenital anomalies in newborn, infant, adolescent. Reconstructive surgery in congenital malformative diseases in children 0-18 years».

Results. In the patient's personal medical file, we note that the pathology started from birth, with latent evolution, manifesting clinically only at the age of 6 months of the child. From laboratory investigations at admission we note a mild anemia, leukocytosis. Urinalysis – leukocytes cover c/v, mucosities, bacteria ++++. Biochemical markers in serum provided normal relationships. Urine culture indicated to the presence of pathogenic germ *E. coli* 10⁶. Definitive diagnosis: Renourinary congenital anomaly. Afunctional double kidney on the left with megaureterohydronephrosis of the kidney on the left, ectopic ureterocele. The child was operated on a scheduled basis, after a preoperative preparation. Nephrectomy was performed on the left with excision of the ureterocele. The child was discharged from the hospital in a satisfactory condition.

Conclusions. Renourinary congenital malformations become absolute and undelayed indications for surgical treatment regardless of age, variants and clinical-evolutionary phase, the character of the complication, the biological terrain. To management better patients with congenital renourinary malformations, pediatricians, nephrologists, urologists and family doctors should evaluate data on risk factors and evolutionary clinical-paraclinical peculiarities in the association of complications in the early and distant postoperative period in children with congenital malformations (double kidney, megaureterohydronephrosis, ureterocele, etc.) to elucidate the severity of patients' symptoms.

© CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, NATALIA BALICA³, FEGHIU LUDMILA^{1,3},
LUPUȘOR NADEJDA¹, GRÎU CORINA¹, CUZNEȚ LUDMILA¹, REVENCO NINEL^{1,2}, GROPPA STANISLAV^{1,3}

STATUSUL EPILEPTIC ÎN CONTEXTUL SCLEROZEI TUBEROASE: CAZ CLINIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul Național de Epileptologie

Cuvinte-cheie: scleroză tuberoasă (ST), hamartoame, status epilepticus, rabdomiom

Introducere. Scleroza tuberoasă (ST) este o patologie cu transmitere autosomal dominantă cu penetranță înaltă, dar incompletă. Se caracterizează prin triada clasică: epilepsie, retard mintal și adenoame sebacee care, de fapt, se întâlnesc doar în 1/3 cazuri. Incidența este de aproximativ 1/6.000 de nașteri, o treime din cazuri fiind moștenite, restul survenind prin mutații genetice spontane. Nu s-a observat predominanță legată de sex și rasă.

Scopul lucrării: elucidarea particularităților evolutive ale ST, asociate cu status epilepticus la copii prin descrierea unui caz clinic.

Material și metode. Un copil (18 luni), spitalizat în secția de Neurologie a Institutului Mamei și Copilului de repetate ori pe parcursul anilor 2022-2023, care manifesta clinic epizoade repetate de status convulsivant în contextul ST, evaluat prin examinări clinice, paraclinice și neuroimagistice.

Rezultate. Diagnosticul de ST la acest copil a fost stabilit pe baza criteriilor clinice: manifestărilor cutanate (pete hipopigmentate), manifestărilor neurologice (epilepsie farmacorezistentă, epizoade frecvente de status

epilepticus, retard global în dezvoltare), manifestărilor cardiace (prezența în cavitatea ventricolului stâng a unei formațiuni de 4x5 mm și în cavitatea ventricolului drept a unei formațiuni 2x2 mm (rabdomiome) și a criteriilor imagistice (RMN) care au evidențiat prezența multiplelor focare localizate în ambele emisfere cerebrale, supratentorial, difuz în substanța albă, periventricular, juxtasubcortical sugestive pentru hamartoame și tuberi subcorticali și multipli noduli subependimali subcentimetri. Astfel, am determinat prezența a 4 criterii majore pentru confirmarea diagnosticului.

Concluzii. ST este o patologie rară, cauzată de mutații genetice specifice spontane sau moștenite. Simptomele sunt variate, fiind date de prezența tumorilor benigne ce apar în multiple regiuni ale corpului, fiind asociate frecvent cu status epilepticus, de cele mai multe ori de tip focal. În copilărie prima manifestare clinică a bolii constituie sindromul convulsiv, care frecvent evoluează spre status epilepticus. Recunoașterea timpurie a bolii este importantă pentru corectitudinea tratamentului la etapa inițială și evaluarea prognosticului.

SINDROMUL DOOSE: MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI ELECTROENCEFALOGRAFICE. REVIZUIRE SISTEMATICĂ

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul Național de Epileptologie

⁴Catedra de neurologie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Cuvinte cheie: epilepsie, crize, sindrom Doose, electroencefalografie.

Introducere. Sindromul Doose (SD) debutează între vârsta de 7 luni și 6 ani în cadrul dezvoltării normale, variația clinică include un spectru larg de convulsii, iar evoluția poate varia de la benignă cu cogniție normală și absența convulsiilor până la epilepsie refractară cu dizabilitate intelectuală.

Scopul lucrării. Studiarea manifestărilor clinice și electroencefalografice (EEG) în SD prin efectuarea revizuirii literaturii.

Material și metode. A fost studiată literatura de specialitate din bazele de date online MedLine, Cochrane Library, Wiley Online Library și National Library of Medicine. Utilizând cuvintele cheie: sindromul Doose, epilepsie mioclonico-atică, au fost prelevate 8 studii clinice observaționale, cu obținerea datelor clinice și electroencefalografice.

Rezultate. Analiza s-a bazat pe evaluarea a 464 copii cu SD, dintre care 75% au fost băieți, cu vârsta 0,6-18 ani. Debutul bolii s-a asociat cu accese febrile și a marcat prezența crizelor tonico-clonice generalizate în 78-97% cazuri, convulsii de tip absențe în 88%, crizele

mioclonico-atonice în 10-72%, crizele atonice în 68% și mioclonice în 66%, iar statusul epileptic non-convulsivant s-a înregistrat în 16-29% și crizele tonice în 6%, spasme infantile la debut în 0,87% cazuri. Au fost raportate manifestările asociate SD, acestea fiind: dizabilitatea intelectuală – 62%, encefalopatia epileptică – 39%, deficitul de atenție și hiperactivitatea – 37% și tulburările spectrului autist – 24%. Înregistrările EEG s-au caracterizat prin ritm lent teta în 62-88%, iar EEG ictal a prezentat descărcări epileptiforme la toți copiii sub formă de vârf, vârf-undă și polivârf-undă. Traseul EEG interictal a prezentat frecvența de 1-4 Hz (predominant 2-3 Hz) și în toate cazurile au fost prezente vârfuri-unde, polivârfuri generalizate.

Concluzii. SD este considerat a fi o epilepsie genetică, dependentă de vârstă, marcată de o gamă largă de manifestări clinice, convulsii de tip absențe, crize mioclonico-atonice, tonico-clonice generalizate, activitate epileptiformă pe EEG și rezistență la medicația antiepileptică. SD poate evolua cu o encefalopatie epileptică, dar în unele cazuri prognosticul este benign fiind dependent de caracteristicile prezentării inițiale ale bolii.

DOOSE SYNDROME: CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MANIFESTATIONS. SYSTEMATIC REVIEW

¹*Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”*

²*Institute of Mother and Child*

³*National Epileptology Center*

⁴*Department of Neurology No. 2, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”*

Keywords: epilepsy, seizures, Doose syndrome, electroencephalography.

Introduction. Doose Syndrome (DS) begins between the ages of 7 months and 6 years in the context of normal development, and its clinical variation includes a wide spectrum of seizures, with the evolution ranging from benign with normal cognition and seizure-free to refractory epilepsy with intellectual disability.

Purpose of the study. To study the clinical and electroencephalographic (EEG) manifestations of DS by conducting a literature review.

Material and methods. We studied specialized literature from online databases such as MedLine, Cochrane Library, Wiley Online Library, and the National Library of Medicine. Using keywords: Doose syndrome, myoclonic-atonic epilepsy, we selected 8 observational clinical studies, obtaining clinical and EEG data.

Results. The analysis was based on the evaluation of 464 children with DS, of whom 75% were boys, aged 0.6-18 years. The onset of the disease was associated with febrile seizures and marked the presence of generalized tonic-clonic seizures in 78-97% of cases, absence seizures in 88%, myoclonic-atonic seizures in 10-72%, atonic seizures in 68%, and myoclonic seizures in 66%, while

non-convulsive status epilepticus was recorded in 16-29% and tonic seizures in 6%. Infantile spasms at onset were reported in 0.87% of cases. Associated manifestations of DS were reported, including intellectual disability - 62%, epileptic encephalopathy - 39%, attention deficit and hyperactivity - 37%, and autistic spectrum disorders - 24%. EEG recordings were characterized by slow theta rhythms in 62-88%, and ictal EEG showed epileptiform discharges in all children in the form of spikes, spike-waves, and polyspike-waves. The interictal EEG pattern presented a frequency of 1-4 Hz (predominantly 2-3 Hz), with spike-waves and generalized polyspike-waves present in all cases.

Conclusions. DS is considered to be a genetic epilepsy, age-dependent, characterized by a wide range of clinical manifestations, including absence seizures, myoclonic-atonic seizures, generalized tonic-clonic seizures, epileptiform activity on EEG, and resistance to antiepileptic medication. DS may evolve into epileptic encephalopathy, but in some cases, the prognosis is benign, depending on the characteristics of the initial presentation of the disease.

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE EVOLUTIVE ASOCIATE CU INFECȚIA COVID-19 LA COPII

¹*Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie al
Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

³*Centrul Național de Epileptologie*

Cuvinte-cheie: infecția COVID-19, manifestări neurologice evolutive, copii

Introducere. Un număr tot mai mare de studii raportează manifestările neurologice evolutive la copiii cu infecția COVID-19. Acestea includ atât sistemul nervos central, cât și sistemul nervos periferic, variind de la simptome relativ ușoare până la manifestări clinice severe.

Scopul: studierea manifestărilor neurologice evolutive la copiii cu infecția COVID-19, pentru evaluarea și managementul corect al cazului de boală în perioada acută și pe termen lung.

Material și metode. În cadrul unui studiu prospectiv în desfășurare am inclus pacienții care au prezentat manifestări neurologice evolutive asociate infecției COVID-19, cu vârsta de la 1 lună până la 5 ani, internați în secțiile Covid ale IMSP Institutul Mamei și Copilului pe perioada 01.12.2022-01.02.2023. Pentru studiu am utilizat testarea neurologică, teste de laborator și investigații electrofiziologice (electroencefalograma – EEG). Metode statistice aplicate: t-student test și coeficientul de încredere 95CI.

Rezultate obținute. Din totalul de 138 copii internați cu infecție COVID-19 confirmată, doar 46 cazuri (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) au fost raportați cu manifestări neurologice evolutive. Din acestea, 26 copii (56,5%;

95_{CI} 63,81-49,19) au prezentat manifestări neurologice specifice, printre care: encefalopatie toxic-infecțioasă – 18 (39,1%; 95_{CI} 31,9-46,3) cazuri, accese convulsive – 3 (6,5%; 95_{CI} 2,86-10,14) cazuri, tromboza sinusurilor venoase – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, polineuropatia Guillain-Barre – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, encefalită – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri, accident vascular cerebral ischemic (AVCI) – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, iar 20 (43,5%; 95_{CI} 36,19-50,81) de copii au prezentat manifestări neurologice nespecifice: astenie – 11 (23,91%; 95_{CI} 17,62-30,2) cazuri, cefalee – 5 (10,9%; 95_{CI} 6,31-15,49) cazuri, mialgie – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri și anosmie/ageuzie – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri.

Concluzii. Deși majoritatea studiilor au demonstrat predominarea manifestărilor neurologice nespecifice, rezultatele obținute în studiul nostru notifică despre faptul că copiii cu infecția SARS-CoV-2 sunt expuși de asemenea și riscului de a dezvolta manifestări neurologice specifice precum encefalopatia toxic-infecțioasă, convulsiile și în cazuri unice complicații neurologice severe, precum: tromboza sinusurilor venoase, polineuropatia Guillain-Barre, encefalita, AVCI.

EVOLUTIONARY NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION IN CHILDREN

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

Pediatric Neurology Clinic of the Department of Pediatrics

²PMI, Institute of Mother and Child

³National Center of Epileptology

Keywords: COVID-19 infection, evolutionary neurological manifestations, children

Introduction. An increasing number of studies report the evolutionary neurological manifestations in children with COVID-19 infection. These include both the central nervous system and the peripheral nervous system, ranging from mild symptoms to severe clinical manifestations.

The aim: to study the evolutionary neurological manifestations in children with COVID-19 infection, for the evaluation and management of the disease case in the acute and long-term.

Material and Methods. I analyzed prospectively the patients with evolutionary neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection, aged from 1 month to 5 years, at the Institute for Mother and Child, from 01.12.22 - 01.02.23. I have used neurological testing, laboratory tests, electrophysiological investigations (electroencephalography- EEG), and imaging investigations. Statistical methods applied: t-student test and 95CI confidence coefficient.

Results. From the total of 138 hospitalized children with confirmed SARS-CoV-2 – only 46 cases (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) were reported with evolutionary neurological manifestations. Of these, 26 children (56.5%;

95_{CI} 63.81-49.19) had specific neurological manifestations, including toxic-infectious encephalopathy 18 (39,1%; 95CI 31,9-46,3) cases, seizures – 3 (6.5%; 95_{CI} 2.86-10.14), cerebral venous sinus thrombosis – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35), Guillain-Barre polyneuropathy - 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35), encephalitis – 2 (4,3%; 95CI 1,29-7,31), acute ischemic stroke – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35) cases; and 20 (43.5%; 95_{CI} 36.19-50.81) cases presented non-specific neurological manifestations: asthenia – 11 (23,91%; 95CI 17,62-30,2) cases, headaches – 5 (10 .9%; 95_{CI} 6.31-15.49), myalgia – 2 (4.3%; 95_{CI} 1.29-7.31), anosmia/ageusia – 2 (4.3%; 95_{CI} 1,29-7.31) cases.

Conclusions. Although most studies have demonstrated the predominance of non-specific neurological manifestations, the results obtained in our study report that children with SARS-CoV-2 infection are also at risk of developing specific neurological manifestations such as toxic-infectious encephalopathy, seizures, and in unique cases neurological complications severe, such, as: cerebral venous sinus thrombosis, Guillain-Barre polyneuropathy, encephalitis, acute ischemic stroke.

© TATIANA BĂLUȚEL, NINEL REVENCO, ANGELA CIUNTU

DEFICITUL PROTEIN-ENERGETIC LA COPII CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

*Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*

Cuvinte-cheie: pierdere protein-energetică, boală cronică de rinichi, copii.

Introducere. Deficitul protein-energetic (PEW) reprezintă o stare de intensificare a catabolismului care rezultă din tulburări metabolice și nutriționale asociate bolii cronice de rinichi (BCR). Dintre numeroasele complicații ale BCR, cele care implică starea protein-energetică s-au dovedit nu numai a fi unii dintre cei mai puternici predictorii ai morbidității și mortalității, dar și o provocare continuă legată de gestionarea acestora. Studiile recente au demonstrat că ratele de incidență ale spitalizării au fost de aproape 2 ori mai mari pentru copiii cu BCR complicat cu PEW, iar mortalitatea la acești pacienți este de 100-200 de ori mai mare decât populația generală. Prevalența crește progresiv odată cu pierderea funcțiilor renale reziduale și este sporită la pacienții dializați.

Scop. Semnificația riscurilor și importanța diagnosticului precoce a pierderilor protein-energetice la copii cu BCR.

Material și metode. Lucrarea prezintă sinteza articolelor științifice publicate în ultimii cinci ani în bazele PubMed, Cochrane Library, precum și revistele Elsevier, SpringerLink, Plos One referitor la pierderile protein-energetice la copii cu BCR.

Rezultate. PEW rezultă din scăderea depozitelor de energie și proteine secundare unei stări inadapative și hipermetabolice în BCR. Mecanismele date sunt reflectate într-un studiu pe un lot de 1220 de pacienți cu BCR non-dializați (ND) în care 45% dintre subiecți au avut o concentrație serică de albumină de 3,6 g/dL, iar 22% - de 3,4 g/dL. Studiul efectuat de Lawson și colab. au raportat că 20% din pacienți cu BCR ND cu nivelul creatininei serice > 1,7 mg/dL au prezentat PEW ușor până la moderat, iar 8% - sever. Conform studiului *Chronic Kidney Disease in Children* (CKiD), a fost demonstrat că prevalența

estimărilor PEW a variat de la 6% la 20-25% în stadiile inițiale și moderate, ajungând până la 65% în stadiile tardive ale BCR, iar retardul în creștere s-a înregistrat în 11,5% cazuri. Reducerea masei musculare se intensifică odată cu cronicizarea și progresia bolii, afectând peste 40% dintre pacienți cu dializă cronică. Copiii cu BCR sunt susceptibili la subnutriție și pierderi protein-energetice din cauza tulburărilor nutriționale legate de boală și a procesului de irosire legat de inflamație. Conform Abraham AG și colab. criteriile de diagnostic pentru PEW la copii includ: reducerea sau pierderea masei corporale, masei musculare, retard statural, aportul caloric redus sau scăderea apetitului, asociate cu niveluri anormale ale parametrilor biochimici, inclusiv albumina serică, colesterolul și transferrina. Masa celulară corporală (BCM, body cell mass) și circumferința brațului sunt descrise ca indici ai stării nutriționale funcționale. Conform datelor CKiD, a fost raportat că circumferința redusă a brațului a fost mai frecvent înregistrată decât BCM în toate stadiile BCR, afectând 41% și 25% a pacienților. Pacienții cu BCR asociată cu PEW sunt predispuși la boli cardiovasculare, infecție, depresie, retard de creștere, spitalizare prelungită și mortalitate, precum și dificultăți în a-și îndeplini rutina zilnică din cauza slăbiciunilor musculare.

Concluzii. Înregistrarea deficitelor energetice și nutriționale pe fondul necesităților crescute ale organismului în proces intens de creștere, reprezintă o stare critică la pacienții cu BCR. Starea nutrițională este garantul unei evoluții favorabile, asigurând capacitatea regenerativă și adaptativă a organismului. Prin urmare, diagnosticul precoce și managementul corect al PEW au o semnificație deosebită pentru prognosticul pacienților pediatrici cu BCR.

PROTEIN ENERGY DEFICIT IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: protein-energy loss, chronic kidney disease, children.

Introduction. Protein-energy deficit (PEW) represents an intensification of catabolism as a result of metabolic and nutritional disturbances associated with chronic kidney disease (CKD). Among the many complications of CKD, those involving protein-energy status have proven to be not only some of the strongest predictors of morbidity and mortality, but also an ongoing challenge related to their management. Recent studies have shown that the incidence rates of hospitalization were almost 2 times higher for children with CKD complicated with PEW, and the mortality is 100–200 times higher than the general population.

Aim of the study. Significance of risks and importance of early diagnosis of protein-energy losses in children with CKD.

Material and methods. The paper presents the synthesis of scientific articles published in the last five years, from the databases of PubMed, Cochrane Library, as well as Elsevier, SpringerLink, Plos One magazines regarding protein-energy losses in children with CKD.

Results. PEW results from decreased energy and protein stores secondary to a maladaptive and hypercatabolic state in the CKD. The given mechanisms are reflected in a study on a group of 1220 patients with non-dialysis (ND) CKD of which 45% had a serum albumin concentration of 3.6 g/dL, and 22% of 3.4 g/dl. The study by Lawson et al. reported that 20% of ND CKD patients with serum

creatinine level >1.7 mg/dL had mild to moderate PEW, and 8% had severe PEW. The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study demonstrated that the prevalence of PEW estimates varied from 6% to 20-25% in the initial and moderate stages, reaching up to 65% in the late stages of CKD, and the growth retardation was recorded in 11.5% of cases. According to Abraham AG et al. diagnosis criteria for PEW in children include: reduction or loss of body mass, muscle mass, stunting, reduced caloric intake, or decreased appetite, associated with abnormal levels of biochemical parameters, including serum albumin, cholesterol, and transferrin. Body cell mass (BCM) and arm circumference are described as indices of functional nutritional status. According to CKiD data, reduced arm circumference was more frequently recorded than BCM in all stages of CKD, affecting 41% and 25% of patients. Patients with CKD associated with PEW are prone to cardiovascular disease, infection, depression, growth retardation, prolonged hospitalization, and increased mortality.

Conclusions. Recording energy and nutritional deficits due to the increased needs of the body in an intense process of growth, is a critical condition in patients with CKD. Nutritional status is the guarantor of a favorable evolution, ensuring the body's regenerative and adaptive capacity. Therefore, early diagnosis and correct management of PEW are of great significance for the prognosis of pediatric patients with CKD.

ROLUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ÎN PROGRESIA BOLII CRONICE DE RINICHI LA COPII

Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Cuvinte cheie: boală cronică de rinichi, copii, hipertensiune arterială

Introducere. Boala cronică de rinichi (BCR) la copii rămâne o problemă cu impact deosebit asupra calității vieții pacienților. Studii prospective în special *Multiple Risk Factor Intervention Trial and the Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) au demonstrat că hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea și progresia BCR și dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Conform *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), incidența medie anuală a BCR estimată la un milion de populație legată de vârstă (per million of age-related population, pmarp) constituie 11,9 cazuri, cuprinzând toate categoriile de vârstă.

Scopul. Studiarea rolului hipertensiunii arteriale în evoluția și progresia BCR la copii.

Material și metode. Studiul este bazat pe surse bibliografice selectate în urma căutărilor sistematice MEDLINE folosind termeni MeSH – copii cu boli cronice de rinichi, hipertensiune arterială, progresia BCR, publicate în ultimii cinci ani.

Rezultate. Conform studiului *The Kidney Disease Outcome and Quality Initiative* (KDOQI), prevalența HTA a fost 63% în stadiul I al BCR, rămânând cea mai frecventă complicație 70,2% în stadiile 2-5 ale BCR. Baza de date *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) a demonstrat că de la 70% până la 80% dintre copiii cu glomerulonefrită sau boală renală polichistică primesc tratament antihipertensiv, iar prevalența HTA la diferite populații de pacienți

cu sindrom nefrotic variază între 8 și 59,1%. Studiul prospectiv multicentric al bolilor renale cronice la copii (Ckid) în America de Nord, a raportat un declin al funcției glomerulare la copiii care au avut rata filtrării glomerulare (RFG) estimată de 30–90 ml/min/1,73m² asociată cu HTA. Trialul *Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on CRF Progression in Pediatric Patients* (ESCAPE) efectuat pe un lot de 468 copii cu BCR stadiile 2 și 4 a demonstrat cu certitudine ritmul de progresie mult mai rapid al BCR la copii cu tensiunea arterială medie în 24h între percentila 50 și 90, decât la cei sub percentila 50. Conform ghidului *European Renal Association (ERA) și International Society of Hypertension (ISH)(2023)* cu privire la managementul hipertensiunii arteriale, valorile țintă ale tensiunii arteriale la copii cu BCR necesită menținute sub percentila 75 în cazul prezenței proteinuriei sau sub percentila 50, în lipsa ei. Conform *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)(2023)* pentru evaluarea și managementul BCR, se recomandă menținerea valorilor medii ale tensiunii arteriale în 24 ore sub percentila 50 pentru vârstă, sex și talie.

Concluzii. HTA este un factor de risc modificabil important care diagnosticat precoce și tratat corect, poate încetini progresia BCR la copii, amânând astfel, terapia de substituție renală. Abordarea adecvată a HTA în BCR necesită screening activ pentru detectarea precoce a tensiunii arteriale mascate, variabilitatea nocturnă la copiii cu BCR, permit prevenirea deteriorării semnificative a funcției renale, reduc morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea asociate cu hipertensiunea arterială.

THE ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Keywords: chronic kidney disease, children, high blood pressure

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) in children remains a problem with a particular impact on the quality of life of patients. Prospective studies, especially the Multiple Risk Factor Intervention Trial and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), have demonstrated that high blood pressure (HBP) is one of the most important risk factors for the development and progression of CKD. According to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), the average annual incidence of CKD estimated at one million age-related population is 11.9 cases, covering all age groups.

Purpose. Studying the role of arterial hypertension in the development and progression of CKD in children.

Material and methods. The study is based on bibliographic sources selected following systematic MEDLINE searches using MeSH terms – children with chronic kidney disease, HBP, CKD progression, published over the last five years.

Results. According to the study the Kidney Disease Outcome and Quality Initiative (KDOQI), the prevalence of HBP was 63%, in stage I of CKD, remaining the most common complication 70.2% in stages 2-5 of CKD. The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) database showed that from 70% to 80% of children with glomerulonephritis or polycystic kidney disease receive antihypertensive treatment, and the prevalence of hypertension in different populations of patients with nephrotic syndrome varies

between 8 and 59.1%. Prospective multicenter study of chronic kidney disease in children (Ckid), reported a decline in glomerular function at an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 30–90 ml/min/1.73m² associated with HBP. The Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression CKD in Pediatric Patients (ESCAPE) trial on a group of 468 children with CKD stages 2-4 demonstrated a much faster progression of CKD in children with mean blood pressure in 24h between the 50th percentile and 90, than for those below the 50th percentile. According to the guidelines of the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) (2023), blood pressure target values in children with CKD need to be kept below the 75th percentile in the presence of proteinuria or below the 50th percentile in its absence. According to KDIGO (2023) for the evaluation and management of CKD, it is recommended to maintain the average values of blood pressure in 24 hours below the 50th percentile for age, sex and height.

Conclusions. HBP is an important modifiable risk factor that, if diagnosed early and treated correctly, can slow the progression of CKD in children, thereby delaying renal replacement therapy. Adequate management of HBP in CKD requires active screening for early detection of masked blood pressure, nocturnal variability in children with CKD, allow prevention of significant deterioration of renal function, reduce cardiovascular morbidity and mortality associated with hypertension.

SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC ATIPIC – DIAGNOSTIC ȘI OPȚIUNI TERAPEUTICE

*Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*

Cuvinte cheie: sindrom hemolitic uremic atipic, eculizumab, copii, complement

Introducere. Sindromul hemolitic uremic atipic (SHU-a) este o patologie rară cauzată de defecte ale complementului, care clinic se manifestă prin leziune renală acută, trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică. SHU-a constituie aproximativ 10% din toate cazurile de sindrom hemolitic uremic (SHU) cu o incidență de aproximativ 0,5 per milion pe an și este suspectat la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni, prezența istoricului familial de SHU și în cazuri de SHU recidivant.

Scop. Studiarea particularităților clinice și managementului SHU-a la copii.

Material și metode. Studiul se bazează pe analiza articolelor originale de specialitate și ghidurilor internaționale publicate pe platformele PubMed, ResearchGate, Elsevier, ScienceDirect publicate în perioada 2018-2023 cu privire la sindromul hemolitic uremic atipic.

Rezultate. Alterarea sistemului complement, indusă de defecte genetice sau autoanticorpi reprezintă o cauză majoră în patofiziologia SHU-a. Aproximativ 60% din cazuri de SHU-a sunt induse de defecte în genele ce codifică complementul, ducând la supraactivarea și producția excesivă a fracțiilor C5b-C9, care induc leziuni ale celulelor endoteliale. Genele asociate cu SHU-a includ: CFH, CD46 sau proteina cofactor membranar (MCP), C3, factorul complement I (CFI) și B (CFB), trombomodulină (THBD), plasminogenul (PLG), epsilon diacilglicerol kinaza (DGKE). Manifestările clinice sunt definite prin triada clasică: anemie hemolitică microangiopatică, leziune renală acută și trombocitopenie. Afectarea extrarenală (sistemul nervos central (SNC), cardiovascular, plămâni, pielea, tractul gastrointestinal) poate fi observată la aproape 20% dintre pacienți. Afectarea SNC este cea mai frecventă afectare extrarenală și se observă la 8-48% dintre pacienți. Diagnosticul SHU-a se bazează pe excluderea altor forme de SHU și necesită investigații suplimentare așa ca aprecierea activității proteazei factorului

von Willebrand (ADAMTS-13), testarea anticorpilor pentru proteinele complementului și genotiparea complementului. Tratamentul suportiv se bazează pe principiile generale ale managementului leziunii renale acute (LRA) și include corecția/evitarea supraîncărcării de volum și a dereglărilor electrolitice, controlul hipertensiunii arteriale, sistarea medicamentelor nefrotoxice, transfuzii de masă eritocitară, inițierea terapiei de dializă după indicații și asigurarea unei nutriții adecvate. Ghidurile elaborate de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* și *American Society of Hematology (AMH)* recomandă Eculizumab - anticorp monoclonal anti-C5, care previne clivajul C5 și formarea C5a și C5b-9, astfel blocând consecințele pro-inflamatorii C5a și pro-trombotice C5b-9 ale activării complementului. Studii recente au raportat că tratamentul cu eculizumab a condus la normalizarea parametrilor hematologici (trombocite și niveluri de lactat dehidrogenază) la 82% dintre pacienți după 26 de săptămâni și ameliorarea funcției renale la 73% dintre pacienți (o scădere cu cel puțin 25% a nivelului creatininei serice). Un alt studiu efectuat pe populația pediatrică supusă terapiei cu Eculizumab a raportat normalizarea parametrilor biochimici în 95% cazuri, iar la 64% a fost posibilă inducerea remisiunii. Tratamentul imunosupresor (steroizi, ciclofosamidă și rituximab) poate fi administrat pacienților cu SHU-a la care se dezvoltă secundar anticorpi anti-CFH.

Concluzii. Dereglarea căii alternative a complementului joacă un rol cheie în patofiziologia SHU-a. Inhibarea sistemului de complement reprezintă o strategie eficientă de tratament, care conduce la normalizarea parametrilor clinico-paraclinici și menținerea funcției renale. Prognosticul SHU-a în majoritatea cazurilor rămâne rezervat. Alterarea treptată a funcției renale în timp duce la boală cronică de rinichi, fiind necesar transplantul renal.

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME – DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC OPTIONS

Key words: atypical haemolytic uremic syndrome, complement

Introduction. Atypical haemolytic uremic syndrome (a-HUS) is a rare pathology clinically manifested by acute kidney injury (AKI), thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia. a-HUS accounts for about 10% of all cases of haemolytic uremic syndrome (HUS) with an incidence of about 0.5 per million per year and is suspected in children younger than 6 months, the presence of a family history of a-HUS and in cases of recurrent HUS.

Purpose. Clinical features study and a-HUS management in children.

Material and methods. The study is based on the analysis of original specialized articles and international guidelines published on PubMed, ResearchGate, Elsevier, ScienceDirect platforms published in 2018-2023 regarding a-HUS.

Results. Complement system alteration, induced by genetic defects or autoantibodies, is a major cause in a-HUS pathophysiology. About 60% of a-HUS cases are caused by defects in the genes encoding complement, leading to overactivation and excessive production of C5b-C9 fractions. Clinical manifestations are defined by the classic triad of microangiopathic haemolytic anaemia, AKI, and thrombocytopenia. The diagnosis of a-HUS is based on the exclusion of other forms of HUS, and requires additional investigations such as assessment of von Willebrand factor protease activity (ADAMTS-13), antibodies testing for complement proteins and complement genotyping.

The supportive treatment is based on general principles of AKI management, and includes correction of hydro electrolyte disturbances, control of arterial hypertension, discontinuation of nephrotoxic drugs, red blood cell transfusions, initiation of dialysis therapy as indicated, and provision of adequate nutrition. The guidelines developed by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) and American Society of Haematology (AMH) recommend Eculizumab - anti-C5 monoclonal antibody, which prevents the cleavage of C5 and the formation of C5a and C5b-9. Recent studies reported that treatment with eculizumab led to normalization of haematologic parameters in 82% of patients after 26 weeks and improvement of renal function in 73% of patients. Another study conducted on the paediatric population undergoing Eculizumab therapy reported normalization of biochemical parameters in 95% of cases, and in 64% it was possible to induce remission. Immunosuppressive treatment (steroids, cyclophosphamide, and rituximab) can be administered to patients with a-HUS that develops secondarily to anti-CFH antibodies.

Conclusions. Inhibition of the complement system is an effective treatment strategy, which leads to clinical-paraclinical parameters normalization and renal function maintenance. a-HUS prognosis in most cases remains reserved. Gradual deterioration of kidney function over time leads to chronic kidney disease, necessitating kidney transplantation.

NEFROCALCINOZA LA COPIII PREMATURE

*Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*

Cuvinte cheie: nou-născuți, prematuritate, nefrocalcinoza.

Introducere. Nefrocalcinoza reprezintă depunerea de săruri de calciu în parenchimul renal, inclusiv epiteliul tubular și țesutul renal interstițial, care apare mai frecvent la nou-născuți, cu risc semnificativ la copiii prematuri, deoarece rinichiul prematur este expus la diverși factori exogeni inclusiv, medicamentele nefrotoxice care le pot afecta funcția renală. Incidența la copiii mai mici de 32 săptămâni de gestație constituie de la 5% la 64%.

Scopul. Elucidarea semnificației clinice a nefrocalcinozei la copiii prematuri bazate pe studiile recente și ghiduri internaționale.

Material și metode. Studiul reprezintă o sinteză detaliată a publicațiilor recente de specialitate publicate pe ultimii 5 ani pe platformele PubMed, Med Scape, ResearchGate, Sceanse Daily, Elsevier, American Academy of Pediatrics.

Rezultate. Etiologia nefrocalcinozei (NC) la sugarii prematuri este multifactorială. Principalii factori de risc sunt: vârsta gestațională <32 săptămâni, greutatea mică la naștere (LBW) (<1500 g), suportul prelungit la oxigen sau ventilația asistată, nutriția parenterală prelungită, medicamentele (furosemid, glucocorticoizi, exces de vitamina D), aportul mineral inadecvat. Tulburările genetice asociate cu nefrocalcinoza neonatală includ: hipercalcemia (sindromul Williams-Beuren și hipercalcemia infantilă idiopatică), acidoza tubulară renală distală, sindromul Bartter. Evaluarea diagnostică inițială include istoricul medical și examenul de laborator (teste urinare și sangvine pentru hipercalcemie, hipercalcemie, raportul calciu/creatinină urinară, capacitatea de concentrare urinară sau acidifiere renală distală, echilibrul acido-bazic). Testarea genetică se recomandă pentru a exclude tulburări genetice subiacente (sindromul Williams-Beuren,

acidoza tubulară renală distală, sindromul Bartter etc). Ecografia renală rămâne modalitatea imagistică de elecție pentru diagnosticul NC la nou-născuții prematuri. Radiografia abdominală sau tomografia computerizată confirmă diagnosticul. Conform studiilor recente care au evaluat consecințele renale pe termen lung la sugarii cu prematuritate extremă a fost concluzionat că riscul de NC a constituit 14%, iar supraviețuitorii cu NC pe parcursul a doi ani au prezentat afectarea funcției tubulare. Reducerea volumului renal, creșterea cistatinei C, ureei în perioada 7-11 ani, asociată cu microalbuminurie a fost raportată la copii cu prematuritatea extremă și supraviețuitorii LBW vs nou-născuții la termen. Leziunea renală acută (LRA) a fost asociată cu reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG) comparativ cu cei fără LRA. Alte studii au raportat o rezoluție spontană a NC în majoritatea cazurilor, în 50% sugari cu vârsta de 1 an și 75% la vârsta școlară. NC a fost asociată cu complicații renale pe termen lung, inclusiv hipertensiunea arterială, alterarea funcțiilor tubulare proximale și distale sau glomerulare și reducerea creșterii și volumului rinichilor. Follow-up include: ultrasonografie renală în serie cu imagistică anuală pentru primii ani. Evaluările ulterioare se bazează pe progresia sau rezoluția NC și include: determinarea funcției renale (creatinină serică) și a raportului calciu-creatinină urinară (detectarea și monitorizarea hipercalcemiei).

Concluzie. Diagnosticul corect și prompt al NC permite inițierea precoce a măsurilor terapeutice. Monitorizarea continuă în timpul spitalizării și în primii ani de viață este necesară pentru nou-născuții prematuri și includ măsuri specifice pentru screening-ul și supravegherea copiilor cu NC.

NEPHROCALCINOSIS IN PREMATURE CHILDREN

Keywords: newborns, prematurity, nephrocalcinosis.

Introduction. Nephrocalcinosis is the deposition of calcium salts in the renal parenchyma, including the tubular epithelium and interstitial renal tissue, which occurs more frequently in newborns, with significant risk in premature children, because the premature kidney is exposed to various exogenous factors including, nephrotoxic drugs that can affect kidney function. The incidence in children less than 32 weeks of gestation is from 5% to 64%.

Objective of the study. Elucidation of the clinical significance of nephrocalcinosis in premature infants based on recent studies and international guidelines.

Material and methods. The study represents a detailed synthesis of recent specialized publications published over the last 5 years on the platforms PubMed, Med Scape, ResearchGate, Sceance Daily, Elsevier, American Academy of Pediatrics.

Results and discussion. The etiology of NC in premature infants is multifactorial. The main risk factors are: gestational age (<32 weeks), low birth weight (LBW) (<1500 g), prolonged oxygen support or assisted ventilation, prolonged parenteral nutrition, drugs (furosemide, glucocorticoids, excess vitamin D), inadequate mineral intake. Initial diagnostic evaluation includes: medical history and laboratory examination (urine and blood tests for hypercalcemia, hypercalciuria, urinary calcium/creatinine ratio, urinary concentrating ability or distal

renal acidification, acid/base balance). Genetic testing is recommended to rule out underlying genetic disorders (Williams-Beuren syndrome, distal renal tubular acidosis, Bartter syndrome, etc.). Renal ultrasound remains the imaging modality of choice for the diagnosis of NC in preterm neonates. Abdominal X-ray or computed tomography confirms the diagnosis. According to recent studies that evaluated the long-term renal consequences in extremely preterm infants, it was concluded that the risk of NC was 14%, and survivors with NC at two years showed impaired tubular function. Reduced renal volume, increased cystatin C, urea at 7 to 11 years, associated with microalbuminuria has been reported in extremely preterm and LBW survivors vs term neonates. Acute kidney injury (AKI) was associated with reduced glomerular filtration rate (GFR) compared to those without AKI. Other studies have reported spontaneous resolution of NC in most cases, in 50% infants by 1 year of age and 75% by school age. NC has been associated with long-term renal complications, including hypertension, impaired proximal and distal tubular or glomerular functions, and reduced kidney growth and volume.

Conclusion. Correct and prompt diagnosis of NC allows early initiation of therapeutic measures. Continuous monitoring during hospitalization and during the first years of life is necessary for preterm neonates and includes specific measures for screening and surveillance of children with NC.

RINICHI SPONGIOS MEDULAR – PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC

*Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*

Cuvinte cheie: rinichi spongios medular, nefrocalcinoză, nefrolitiază

Introducere. Rinichiul spongios medular (RSM), denumit anterior și boala Lenarduzzi-Cacchi-Ricci, este o anomalie congenitală rară caracterizată prin dilatarea chistică a tubilor colectori medulari, manifestată prin nefrocalcinoză, urolitiază, acidoză tubulară renală distală, infecții urinare recurente și reducerea mineralizării osoase. Prevalența în populația generală este estimată la aproximativ 1 la 5000 cazuri, 3-5% prezintă litiază renală recurentă.

Scop. Elucidarea particularităților clinice și de diagnostic ale rinichiului spongios medular la copii.

Material și metode. Au fost analizate articole originale de specialitate din ultimii 5 ani și ghiduri internaționale publicate pe platformele PubMed, ResearchGate, Elsevier, ScienceDirect, SpringerLink cu privire la rinichi spongios medular.

Rezultate. Rinichiul spongios medular (RSM) este o maladie rară care afectează partea distală a nefronului localizat în medula renală și se prezintă, de obicei, prin nefrocalcinoză, acidoză tubulară renală distală și hipocitraturie. De obicei, are evoluție benignă, dar în aproximativ 10% din cazuri duce la instalarea bolii cronice de rinichi (BCR). Studiile recente demonstrează că peste 70% dintre pacienții cu RSM au defecte de mineralizare osoasă. RSM frecvent se asociază cu diverse malformații, cum ar fi cele observate în sindromul Beckwith-Wiedemann, boala Caroli și altele. Tabloul clinic al maladei este

divers, de la asimptomatic până la nefrolitiază la care se asociază infecțiile tractului urinar (ITU), hematuria, hipercalcioria și hipocitraturia. Apariția manifestărilor la o vârstă fragedă reprezintă un indiciu pentru evoluția mai gravă a bolii și se asociază cu semne și simptome caracteristice pentru tulburările de metabolism osos sever și rahitism. Ultrasonografia renală permite detectarea anomaliilor parenchimului renal, inclusiv a rinichiului cu aspect de “burete”: zone hipoecogene medulare, pete hiperecogene, microchisturi în zona papilară și calcificări multiple. Standardul de aur pentru diagnosticul de RSM actualmente este considerată urografia intravenoasă. Diagnosticul diferențial necesită a fi efectuat cu boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă și transmitere autozomal recesivă, nefronoftiză, hiperparatiroidismul, acidoza tubulară renală de tip I, hipervitaminoza D, sindromul Burnett și sarcoidoza, ce predispun la nefrocalcinoză. Complicațiile majore asociate RSM sunt nefrocalcinoza care poate duce la nefrolitiază, acidoză renală tubulară distală și infecții ale tractului urinar secundare calculilor renali.

Concluzii. RSM în majoritatea cazurilor este prezentat prin nefrolitiază, la care des se asociază ITU recurente, acidoză tubulară renală distală și hipocitraturia. Diagnosticul paraclinic se bazează pe examenul ecografic renal și urografia intravenoasă care confirmă diagnosticul clinic.

MEDULLARY SPONGE KIDNEY – CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES

Key words: medullary spongy kidney, nephrocalcinosis, nephrolithiasis

Introduction. Medullary spongy kidney (MSR), previously called Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease, is a rare congenital anomaly characterized by cystic dilatation of the medullary collecting ducts, manifested by nephrocalcinosis, urolithiasis, distal renal tubular acidosis, recurrent urinary infections and reduced bone mineralization. General population prevalence is estimated to be about 1 in 5000 cases, 3-5% have recurrent lithiasis.

Aim of the study. Clinical features elucidation and medullary spongy kidney diagnosis in children.

Material and methods. Original specialized articles from the last 5 years and international guidelines published on PubMed, ResearchGate, Elsevier, ScienceDirect, SpringerLink platforms regarding medullary spongy kidney were analysed.

Results. MSR is a rare disease that affects the distal part of the nephron located in the renal medulla and usually presents with nephrocalcinosis, distal renal tubular acidosis, and hypocitraturia. It usually has a benign evolution, but in about 10% of cases it leads to the onset of chronic kidney disease (CKD). Recent studies demonstrate that more than 70% of MSR patients have bone mineralization defects. MSR is frequently associated with various malformations, such as those seen in Beckwith-Wiedemann syndrome, Caroli disease, and others. The clinical picture of the disease is diverse, from asymptomatic to

nephrolithiasis associated with urinary tract infections (UTIs), haematuria, hypercalciuria and hypocitraturia. Onset of manifestations at a young age is an indication of more serious disease progression and is associated with signs and symptoms characteristic of severe bone metabolism disorders and rickets. Renal ultrasonography allows the detection of renal parenchyma abnormalities, including the kidney with a „sponge” appearance: medullary hypoechoic areas, hyperechoic spots, microcysts in the papillary area and multiple calcifications. The gold standard for MSR diagnosis is currently considered intravenous urography. The differential diagnosis needs to be performed with polycystic kidney disease with autosomal dominant transmission and autosomal recessive transmission, nephronophthisis, hyperparathyroidism, renal tubular acidosis type I, hypervitaminosis D, Burnett syndrome and sarcoidosis, which predispose to nephrocalcinosis. Major complications associated with MSR are nephrocalcinosis that can lead to nephrolithiasis, distal tubular renal acidosis, and urinary tract infections secondary to kidney stones.

Conclusions. MSR in most cases is presented by nephrolithiasis, which is often associated with recurrent UTIs, distal renal tubular acidosis and hypocitraturia. Paraclinical diagnosis is based on renal ultrasound examination and intravenous urography which confirms the clinical diagnosis.

© ILIEV ALBINA- MIHAELA², ALA DONOS, CRACEA ANGELA

RECURENȚELE RESPIRATORII VERSUS DEREGLĂRILE IMUNE SUNT O PROVOCARE LA COPIL CU VÂRSTĂ MICĂ

*USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie¹,
Spital Orășenesc Hârlău, Județul Iași, România²*

Cuvinte cheie: recurențe, imunodeficiență, copil.

Copiii supuși recurențelor respiratorii mai sunt numiți copii frecvent bolnavi. În ultimii ani literatura de specialitate referă la acest grup copii care suferă pusee de infecții respiratorii acute de la 6 la 12 cazuri/an, apărute pe fondul schimbărilor tranzitorii sau dereglărilor în sistemul de apărare insuficient controlat al copilului. Acest grup constituie 2/3 din cazurile de infecții respiratorii acute, care sunt cele mai frecvente cauze ce contribuie la formarea patologiei cronice. Deficitele imunoglobulinelor, complementului sau celulelor fagocitare sunt însoțite de infecții recidivante cu bacterii piogene, când cele ale limfocitelor T determină apariția unor infecții generalizate, adesea mortale, virale sau parazitare cu microorganisme obișnuite din mediu față de care persoanele obișnuite sunt rezistente sau au un răspuns controlat. Așa numitul copil frecvent bolnav atrage atenția medicului prin manifestările clinice care implică criterii de diagnostic majore – frecvența crescută a infecțiilor, severitatea și recurența lor, frecvența crescută a infecțiilor cu agenți oportuniști, prezența complicațiilor și/sau a unui răspuns neadecvat la tratament. Din criterii moderate de diagnostic, fiind

asocierea patologiei cronice respiratorii, digestive, întârzieri în creștere, hepatosplenomegalie etc. Avem în acest caz dilemma - avem un copil frecvent bolnav cu schimbări imune tranzitorii sau este imunodeficiență primară? În aceste situații suntem obligați de a exclude posibile imunodeficiențe primare conform recomandărilor ESID (European Society for Immunodeficiencies), care a elaborat criterii definitive, probabile și posibile pentru cele mai frecvente imunodeficiențe primare. După OMS imunodeficiențele primare determinate genetic pot afecta una sau mai multe componente ale sistemului imun. Această clasificare a fost modificată de IUIS (International Union of Immunological Societies), acceptată și utilizată și în prezent.

Concluzie. Diagnosticul pacientului cu recurențe respiratorii necesită evaluarea, diagnosticarea și excluderea unui potențial de imunodeficiențe primare pentru un management de diagnostic, diagnostic diferențial și terapeutic eficient și individualizat ca să se asigure o calitate a vieții cât mai bună a pacientului.

RESPIRATORY RECURRENCES VS. IMMUNE DISORDERS ARE A CHALLENGE IN THE YOUNG CHILD

Key words: recurrences, immunodeficiency, child.

Children subject to respiratory recurrences are also called frequently sick children. In recent years, specialized literature refers to this group of children who suffer from acute respiratory infections from 6 to 12 cases/year, arising against the background of transient changes or disturbances in the child's insufficiently controlled defense system. This group constitutes 2/3 of the cases of acute respiratory infections, which are the most common causes that contribute to the formation of chronic pathology. Deficiencies of immunoglobulins, complement, or phagocytic cells are accompanied by recurrent infections with pyogenic bacteria, when those of T lymphocytes cause generalized, often fatal, viral or parasitic infections with common environmental microorganisms to which ordinary people are resistant or have a controlled response. The so-called frequently sick child attracts the attention of the doctor by the clinical manifestations that involve major diagnostic criteria – the increased frequency of infections, their severity and recurrence, the increased frequency of infections with opportunistic agents, the presence of complications and/or an inadequate response to treatment. From moderate diagnostic criteria, being

the association of chronic respiratory and digestive pathology, growth delays, hepatosplenomegaly, etc. In this case we have a dilemma - do we have a frequently sick child with transient immune changes or is it primary immunodeficiency? In these situations we are obliged to exclude possible primary immunodeficiencies according to the recommendations of the ESID (European Society for Immunodeficiencies), which has developed definitive, probable and possible criteria for the most common primary immunodeficiencies. According to the WHO, genetically determined primary immunodeficiencies can affect one or more components of the immune system. This classification was modified by IUIS (International Union of Immunological Societies), accepted and still used today.

Conclusion. The diagnosis of the patient with respiratory recurrences requires the evaluation, diagnosis and exclusion of a potential of primary immunodeficiencies for an efficient and individualized diagnostic, differential diagnosis and therapeutic management to ensure the best possible quality of life for the patient.

EVALUAREA FUNCȚIEI CARDIACE ÎN TRATAMENTUL DE FOND AL ARTRITEI JUVENILE IDIOPATICE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

Cuvinte cheie: MTHFR, metotrexat, genă, copii, cardiovascular

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este una dintre cele mai frecvente boli cronice ale copilăriei, care persistă adesea până la vârsta adultă și poate duce la o morbiditate semnificativă pe termen lung. Fiind o boală inflamatorie cronică de lungă durată, cu tratament de fond agresiv, rămâne discutat subiectul cu privire la riscul afectării premature a sistemului cardiovascular la pacienții cu risc genetic. Există, totuși, puține studii referitoare la funcțiile sistolice și diastolice ale ventriculului stâng și drept la copiii cu AJI.

Scopul studiului: A evalua relația dintre polimorfismele genei MTHFR la pacienții cu AJI care utilizează metotrexat și indicii ecocardiografici 2D.

Material și metode. Studiul observațional caz-control a implicat 68 de pacienți care au utilizat metotrexat pentru tratamentul AJI mai mult de 6 luni, au fost testați genetic și apreciați indicii funcției ventriculare la ecocardiografia 2D. Datele au fost prelucrate prin intermediul SPSS 22 Software.

Rezultate. Au fost examinați 68 de copii, la care testele genetice au evidențiat 23 (33,8%) cazuri de MTHFR combinat C677T/A1298C (9 (39,1%)) și T677T (14 (60,9%)),

la fel, 45 (66,2%) cazuri fără mutații. Distribuția pe sexe a fost de 37 (54,4%) fete și 31 (45,6%) băieți cu o vârstă medie de 133,8 luni. În urma analizei datelor obținute prin ecocardiografia 2D putem relata, că dimensiunile și volumele pentru ventriculul stâng au fost nesemnificativ diferite între loturi. Am utilizat testul Mann-Whitney U care a confirmat ipoteza nulă privind utilitatea acestor indici în evaluarea cardiotoxicității la administrarea de MTX (U= 451,0; p= 0,387 pentru DTD VS; U= 483,0; p= 0,652 pentru DTS VS; U= 460,5; p= 0,460 pentru VTD VS; U= 500,0; p= 0,820 pentru VTS VS; și respectiv 463,5; p= 0,482 pentru FE). Indicii de Doppler tisular cu semnificație statistică mare au fost s' septal cu valoarea medie pentru lotul de cazuri de 8,63 cm/s (IÎ 95%: 8,25 – 9,02); s' lateral cu valoarea medie 9,01 (IÎ 95%: 8,66 – 9,37) și E/e' medie – 8,00 (IÎ 95%: 7,66 – 8,34) (p<0,001).

Concluzie. A fost determinată o relație semnificativă dintre indicii funcției sistolice și diastolice ventriculare stângi evaluați prin ecocardiografia 2D la copiii cu mutația genei MTHFR în AJI. Cu cât mai timpuriu se va evalua funcția ventriculară la acest grup de pacienți, cu atât mai probabilă va fi escaladarea terapiei de fond.

ASSESSMENT OF CARDIAC FUNCTION IN THE DMARD TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Pediatrics Department

Key words: MTHFR, methotrexate, gene, children, cardiovascular

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common chronic diseases of childhood, which often persists into adulthood and can lead to significant long-term morbidity. Being a chronic inflammatory disease of long duration, with aggressive disease modifying treatment, it remains discussed regarding the risk of premature damage to the cardiovascular system in patients with genetic risk. There are, however, few studies regarding left and right ventricular systolic and diastolic functions in children with JIA.

Aim of the study: To evaluate the relationship between MTHFR gene polymorphisms in JIA patients using methotrexate (MTX) and 2D echocardiographic indices.

Material and methods. The observational case-control study involved 68 patients who used methotrexate for the treatment of JIA for more than 6 months, were genetically tested and evaluated for ventricular function indices on 2D echocardiography. The data were processed through SPSS 22 Software.

Results. A sample of 68 children were examined, in whom genetic testing revealed 23 (33.8%) cases of combined MTHFR C677T/A1298C (9 (39.1%)) and T677T (14 (60.9%)), likewise, 45 (66.2%) cases without

mutations. The gender distribution was 37 (54.4%) girls and 31 (45.6%) boys with a mean age of 133.8 months. After analyzing the data obtained by 2D echocardiography, we can report that the dimensions and volumes for the left ventricle were insignificantly different between the groups. We used the Mann-Whitney U test which confirmed the null hypothesis regarding the usefulness of these indices in the assessment of cardiotoxicity when administering MTX (U= 451.0; p= 0.387 for LV TDD; U= 483.0; p= 0.652 for LV TSD; U= 460.5; p= 0.460 for LV TDV; U= 500.0; p= 0.820 for LV TSV; and 463.5; p= 0.482 for EF respectively). Tissue Doppler indices with high statistical significance were septal s' with an average value for the group of cases of 8.63 cm/s (CI 95%: 8.25 – 9.02); lateral s' with mean value 9.01 (CI 95%: 8.66 – 9.37) and E/e' mean – 8.00 (CI 95%: 7.66 – 8.34) (p<0.001).

Conclusion. A significant relationship was determined between indices of left ventricular systolic and diastolic function assessed by 2D echocardiography in children with MTHFR gene mutation in JIA. As early the assessment of ventricular function in this group of patients is performed, the more likely the escalation therapy is going to be installed.

© ISTRATUC IRINA^{1,2}, CALCII CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA³, CAPESTRU ELENA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2},
CONSTANTIN OLGA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

SINDROMUL WEST: MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE SUGESTIVE PENTRU ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,
²IMSP Institutul Mamei și Copilului,
³Centrul Național de Epileptologie

Cuvinte-cheie: epilepsie, spasme infantile, hipsaritmie, sindromul West

Introducere. Sindromul West (SW) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale epilepsiei la sugari și copii mici. Se caracterizează prin triada simptomatică: spasme epileptice, hipsaritmie la înregistrările EEG-interictală și retard în dezvoltarea psihomotorie. Fiind o afecțiune devastatoare a creierului, prognosticul SW este unul dintre cele mai nefavorabile printre epilepsiile copilului la vârsta fragedă.

Scopul lucrării este de a elucidă modificările encefalografice patognomonice ale SW.

Material și metode. Au fost examinați 430 pacienți cu vârsta de la 3 luni până la 2 ani, spitalizați în secția de Neurologie vârstă fragedă a IMSP IMC, care au prezentat acuze de acces convulsive, 16 (3,7%, ES 0,91) din ei au prezentat spasme epileptice. Pacienții au fost examinați prin metoda neurologică, encefalografică și imagistică.

Rezultate. Din cei 430 de pacienți, 16 (3,7%; ES 0,91) au prezentat următoarele acuze: mișcări bruște în membrele

superioare și inferioare, care apăreau în serie la trezire, 14 (87,5%; ES 8,27) din ei au prezentat retard în dezvoltarea neuropsihică, la 11 (68,75%; ES 11,59) pacienți s-a confirmat electroencefalografic diagnosticul de SW. Rezultatele electroencefalografice în SW relevau următoarele modificări: 9 (81,8%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie tipică și 2 (18,2%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie modificată. O parte din copii - 4 (36,36%, ES 14,50) pe fundal de tratament continuau să prezinte modificări EEG. Rezultate imagistice: la 1 (9,09%; ES 8,67) pacient a fost confirmat diagnosticul de scleroză tuberoasă (rezultate RMN).

Concluzii. Rezultatele studiului elucidează că SW este una dintre cele mai des întâlnite forme ale epilepsiei la copii, care se caracterizează prin manifestări clinice specifice și trasee electroencefalografice caracteristice, diverse modificări imagistice relevante cum este scleroza tuberoasă deseori sunt sugestive pentru riscul de dezvoltare a unei encefalopatii epileptice.

© ISTRATUC IRINA^{1,2}, CALCII CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA³, CAPESTRU ELENA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2},
CONSTANTIN OLGA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

WEST SYNDROME: CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES SUGGESTIVE FOR EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES

¹State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, Pediatric Department

²Institute of Mother and Child Health Care

³National Centre of Epileptology

Keywords: epilepsy, infantile spasms, hypsarrhythmia, West syndrome.

Introduction. West Syndrome (WS) is one of the most common causes of epilepsy in infants and young children. WS is composed of the triad of infantile spasms, an interictal electroencephalogram (EEG) pattern termed hypsarrhythmia, and mental retardation. WS is a devastating brain disorder and prognosis is one of the worst among childhood epilepsies.

The purpose of the study was to elucidate the pathognomonic electroencephalographic features of WS.

Material and methods. Was examined 430 patients aged from 3 months to 2 years, who was admitted to IMPH MCI, who presented in complains the convulsive attacks. The 16 (3,7, ES 0,91) of them presented epileptic spasms. The patients were examined by the neurological, encephalographic and neuroimaging methods.

Results. From 430 patients – 16 (3,7%, ES 0,91) of them had the complains: sudden movements in upper and

lower limbs, which occurred serially on awakening, 14 (87,5%, ES 8,27) of them presented retardation in neuropsychic development, in 11 (68,75%, ES 11,59) patients the electroencephalographic diagnosis of SW was confirmed. Electroencephalographic results in WS showed changes: 9 (81,8%; ES 11,63) patients – typical hypsarrhythmia and 2 (18,2%, ES 11,63) patients – modified hypsarrhythmia. In one patient (9,09%, ES 8,67) MRI imaging confirmed the diagnosis of tuberous sclerosis (MRI results). Despite the treatment in 4 children (36,36%, ES 14,50), the EEG was continuing to be with changes.

Conclusions. The results of the study shows that the SW remains one of the most common forms of epilepsy in children, which is characterized by specific clinical features, characteristic electroencephalographic tracks, and various relevant imaging changes such as tuberous sclerosis are often suggestive of developing epileptic encephalopathies risk.

SCREENINGUL HEPATIEI VIRALE B LA GRAVIDE, TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA TRANSMITERII VERTICALE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

²Instituția Medico-Sanitară Publică Asociația Medicală Teritorială Centru, Chișinău

Cuvinte chee: hepatita virală, transmitere verticală, imunoprofilaxie.

Introducere. Peste 240 de milioane de oameni din întreaga lume sunt infectați cu virusul hepatitei B (VHB). Cercetările efectuate în Statele Unite au constatat prevalența infecției cronice cu VHB la 0,7-0,9% din femeile gravide, cu risc de infectare perinatală a nou-născuților. Transmiterea verticală a VHB de la mamele infectate nou-născuților rămâne o cale principală de transmitere perinatală, iar gravidele infectate cronic - un rezervor al infecției cu VHB.

Scopul acestui studiu este de a ajuta clinicienii să-și consilieze pacientele gravide privind riscul infectării perinatale cu VHB și să aplice eficient opțiunile recomandate și disponibile de management al infecției cu VHB pe parcursul sarcinii și perioadei postnatale.

Material și metode. Studiul științific a fost realizat în ultimii 10 ani pe un lot de 114 copii cu vârsta între 1-18 ani, dintre care la 107 a fost confirmată hepatita virală B cronică (HVBC), conform criteriilor aprobate. A fost studiată calea posibilei infectări cu VHB și estimat riscul transmiterii infecției pe cale verticală. La mamele pacienților incluși în studiu a fost analizat istoricul epidemiologic privind infecția cu VHB până la actuala sarcină, inclusiv testarea markerilor VHB și ADN VHB.

Rezultate și discuții. Vârsta medie a pacienților cu HVBC a fost de 10,7±0,5 ani, iar vârsta medie la care a fost confirmat diagnosticul de 6,3 ani ($p<0,05$), majoritatea fiind din mediul rural. În 53 (50%) de cazuri s-a constatat că

mamele lor gravide au fost infectate cronic cu VHB, fapt ce confirmă riscul sporit de infectare perinatală: 22 cu portaj cronic de AgHBs; 31 cu HVBC și viremie ($p<0,05$). Doar în 7 (13%) cazuri nou-născuții cu risc perinatal au fost vaccinați anti-HVB în primele 12 ore cu administrarea concomitentă a imunoglobulinei specifice anti-VHB (IGHB), conform schemei clasice. 38% din nou-născuți cu risc perinatal au primit vaccinul în primele 24 de ore ($p<0,05$), iar doar în 2 cazuri gravidele cu indicații clinice au primit tratament antiviral în ultimul trimestru al sarcinii cu remediul de prima linie tenofovir.

Concluzii. Screeningul universal al gravidelor cu identificarea infecției cu VHB are un impact major în diminuarea riscului de infectare perinatală. Este necesară testarea de rutină a gravidelor la AgHBs, anti-HBcor sumar, iar în caz de citoliză și a ADN VHB. În cazul riscului perinatal de infectare cu VHB, se recomandă administrarea primei doze de vaccin anti-HVB nou-născutului în primele 12 ore după naștere și concomitent IGHb. Femeile gravide infectate cronic cu VHB necesită testarea ADN VHB Real Time în al treilea trimestru al sarcinii. În cazul viremiei $> 6-8 \log_{10}$ copii/mL la gravidă este recomandată terapia antivirală cu tenofovir în scopul diminuării riscului de infectare perinatală cu VHB a nou-născutului. Nu este necesară nașterea prin cezariană pentru reducerea riscului de transmitere perinatală a VHB, iar alăptarea la sân necesită încurajare.

VIRAL HEPATITIS B SCREENING IN PREGNANT WOMEN, TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VERTICAL TRANSMISSION

Key words: immunoprophylaxis, vertical transmission, chronic hepatitis

Introduction. More than 240 million people worldwide are infected with hepatitis B virus (HBV). Recent research in the United States found the prevalence of chronic HBV infection to be 0.7-0.9% of pregnant women, with risk of perinatal infection of newborns. Vertical transmission of HBV from infected mothers to newborns remains a main route of perinatal transmission, and chronically infected pregnant women - a reservoir of HBV infection.

The aim of this study is to help clinicians counsel their pregnant patients regarding the risk of perinatal HBV infection and effectively apply the recommended and available management options for HBV infection during pregnancy and the postnatal period.

Material and methods. The scientific study was carried out in the last 10 years on a group of 114 children aged between 1-18 years, of which 107 were confirmed to have chronic viral hepatitis B (HCVB), according to the approved criteria. The route of possible HBV infection was studied and the risk of vertical transmission of the infection was estimated. In the mothers of the patients included in the study, the epidemiological history of HBV infection up to the current pregnancy was analyzed, including testing of HBV markers and HBV DNA.

Results and discussion. The average age of patients with HVBC was 10.7 ± 0.5 years, and the average age at which the diagnosis was confirmed was 6.3 years ($p < 0.05$), the majority being from rural areas. In 53 cases, it was found

that their pregnant mothers were chronically infected with HBV, a fact that determined the increased risk of perinatal infection: 22 with chronic carriage of HBsAg; 31 with HVCB and viremia ($p < 0.05$). Only in 7 (13%) cases, newborns at perinatal risk were vaccinated against HBV within the first 12 hours with the simultaneous administration of specific anti-HBV immunoglobulin (IGHB), according to the classic scheme. 38% of newborns with perinatal risk received the vaccine in the first 24 hours ($p < 0.05$), and only in 2 cases pregnant women with clinical indications received antiviral treatment in the last trimester of pregnancy with the first-line remedy tenofovir.

Conclusions. Universal screening of pregnant women with the identification of HBV infection has a major impact in reducing the risk of perinatal infection. Routine testing of a gravids for HBsAg, anti-HBcor summary, and in case of cytolysis and HBV DNA is necessary. In the case of perinatal risk of HBV infection, it is recommended to administer the first dose of anti-HBV vaccine to the newborn within the first 12 hours after birth and concomitantly HBV. Pregnant women chronically infected with HBV require Real Time HBV DNA testing in the third trimester of pregnancy. In the case of viremia $> 6-8 \log_{10}$ copies/mL in pregnant women, antiviral therapy with tenofovir is recommended in order to reduce the risk of perinatal HBV infection of the newborn. Cesarean delivery is not necessary to reduce the risk of perinatal transmission of HBV, and breastfeeding should be encouraged.

© NINEL REVENCO^{1,2}, NADEJDA MARCOVA¹, SILVIA FOCA², RODICA EREMCIUC^{1,2}, OLGA GAIDARJI¹,
VLADIMIR IACOMI¹, LIVIA BOGONOVSKI¹

AFECTAREA RENALĂ LA COPII CU VASCULITE SISTEMICE – EXPERIENȚA SECȚIEI REUMATOLOGIE PEDIATRICĂ DE NIVEL TERȚIAR

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
²Institutul Mamei și Copilului

Cuvinte cheie: vasculite sistemice, hematurie, afectare renală

Introducere. Vasculitele sistemice reprezintă un grup heterogen de patologii la baza căror stă procesul inflamator la nivel de vase cu implicare poliorganică. Pentru populația pediatrică sunt caracteristice vasculite sistemice cu afectarea vaselor mici și medii, cu implicare renală în 20-40% de cazuri, fiind un indiciu al severității bolii.

Scop. Evaluarea afectării renale la copii cu vasculite sistemice internați în secția Reumatologie de nivel terțiar pe parcursul anilor 2018–2022.

Material și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv care a inclus 62 de copii spitalizați în secția Reumatologie de nivel terțiar în perioada anilor 2018–2022 cu diagnosticul de vasculită sistemică stabilit conform criteriilor *EULAR/PRINTO/PRES 2010*. Au fost analizate datele clinice și de laborator pentru evaluarea posibilei afectări renale.

Rezultate. Majoritatea copiilor (49) din lotul de studiu au fost confirmați cu diagnosticul de vasculită IgA sau

purpura Henoch–Schonlein în baza criteriilor *EULAR/PRINTO/PRES 2010*. Vârsta medie a debutului bolii la toți copiii cu vasculite a fost $7,58 \pm 4,49$ ani, cu predominarea în lot a sexului masculin 1,21:1. Analiza a celor 62 de cazuri clinice a stabilit că 16 copii (25,8%) au prezentat modificări caracteristice afectării renale. Astfel, creatinina serică majorată a fost la toți cei 16 copii (100%), modificări în sumarul urinei manifestate prin prezența hematuriei la 13 copii (81,25%) și a proteinuriei la 10 copii (62,5%). Rata filtrării glomerulare (RFG) a fost între 65 și 89 ml/min/1,73m² (calculată conform formulei Schwartz) a fost notată la 14 copii (25%).

Concluzii. În structura vasculitelor sistemice o pondere de 79% s-a atribuit purperei Henoch–Schonlein. Afectarea renală la copii cu vasculite sistemice s-a determinat aproximativ la o pătrime din copii, iar 2% din copii au dezvoltat boală cronică renală.

© NINEL REVENCO^{1,2}, NADEJDA MARCOVA¹, SILVIA FOCA², RODICA EREMCIUC^{1,2}, OLGA GAIDARJI¹,
VLADIMIR IACOMI¹, LIVIA BOGONOVSKI¹

RENAL INVOLVEMENT IN CHILDREN WITH SYSTEMIC VASCULITIS – THE EXPERIENCE OF THE TERTIARY LEVEL PEDIATRIC RHEUMATOLOGY DEPARTMENT

¹Department of Paediatrics, “Nicolae Testemițanu”, State University of Medicine and Pharmacy
²Mother and Child Institute

Key words: systemic vasculitis, haematuria, renal involvement

Introduction. Systemic vasculitis, a heterogeneous group of pathologies based on vessels inflammatory process polyorganic involvement. Paediatric systemic vasculitis is characterised by small and medium vessels damage, renal involvement in 20–40% of cases – a disease severity index.

Aim of the study. Evaluation of renal involvement in children with systemic vasculitis admitted to the tertiary level Rheumatology department during 2018–2022.

Material and methods. A retrospective study that included 62 children hospitalized in the tertiary level Rheumatology department during 2018–2022 with the diagnosis of systemic vasculitis established according to EULAR/PRINTO/PRES 2010 criteria was conducted. Clinical and laboratory data were analysed to evaluate the renal involvement.

Results. The majority of children (49) of the study group were diagnosed with IgA vasculitis or Henoch-Schonlein

purpura based on the EULAR/PRINTO/PRES 2010 criteria. The average age of disease onset in all children with vasculitis was 7.58 ± 4.49 years, with the male predominance in the batch 1.21:1. The analysis of the 62 clinical cases established that 16 children (25.8%) presented changes characteristic of renal involvement. Thus, serum creatinine was increased in all 16 children (100%), changes in the urine analysis report was manifested by the presence of hematuria in 13 children (81.25%) and of proteinuria in 10 children (62.5%). Glomerular filtration rate (GFR) between 65 and 89 ml/min/1.73m² (calculated according to the Schwartz formula) was noted in 14 children (25%).

Conclusions. A share of 79% in the structure of systemic vasculitis was attributed to purpura Henoch – Schonlein. Renal involvement in children with systemic vasculitis was determined in approximately one-fourth of the study group, and 2% of these children developed chronic kidney disease.

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL ARITMIILOR PERIOADEI FETALE ȘI NEONATALE

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Cuvinte cheie: aritmii, perioada fetală și neonatală.

Introducere. Aritmiile perioadei fetale și neonatale sunt diverse după tip și categorie. Aritmiile fetale sunt determinate în 1-2% de sarcini, cele susținute pot provoca insuficiență cardiacă și hydrops fetalis. Aritmiile neonatale au o incidență la nou-născuți de 1-5% în primele zece zile de viață.

Material și metode. Reviul literaturii a inclus surse PubMed și Medline în tematica aritmiilor fetale și neonatale.

Rezultate și discuții. Mecanismul aritmiilor fetale și neonatale este similar și include un spectru larg de posibilități diagnostice. FCC fetală normală variază de la 120-160 b/min. la 30 săptămâni de gestație și 110-150 b/min. la naștere. FCC sub 100 b/min. se clasifică ca bradicardie și FCC > 180 b/min. ca tahicardie. Aritmiile fetale sunt apreciate la auscultația de rutină în cadrul examenului prenatal maternal de la termenul de 10-12 săptămâni

de gestație. 50% din feții evaluați pentru aritmie fetală au ritm sinusal cu extrasistole supraventriculare izolate. Mai puțin de 10% de aritmii fetale analizate prezintă tahiaritmii sau bradiaritmii susținute. Aritmiile neonatale sunt similare celor din perioada fetală și sunt depistate în 1-5% cazuri la nou-născuți, în primile 10 zile de viață. Majoritatea sunt extrasistole supraventriculare ce dispar în prima lună de viață. Tahiaritmiile neonatale pot fi clasificate în tahicardii supraventriculare și ventriculare.

Concluzii. Mecanismul aritmiilor fetale și neonatale este similar și include un spectru larg de posibilități diagnostice. Aritmiile fetale sunt determinate în 1-2% de sarcini. Aritmiile susținute pot provoca insuficiență cardiacă și hydrops fetalis. Aritmiile perioadei neonatale sunt similare celor din perioada fetală și sunt depistate în 1-5% cazuri la nou-născuți.

EVALUATION AND MANAGEMENT OF FETAL AND NEONATAL ARRHYTHMIAS

Pediatrics Department, SUMF „Nicolae Testemitanu”

Key words: arrhythmias, fetal and neonatal period.

Introduction. Fetal and neonatal arrhythmias are diverse in type and severity. Fetal arrhythmias are noted in 1-2% of all pregnancies. Sustained arrhythmias can lead to heart failure and hydrops fetalis. Neonatal arrhythmias are found in 1-5% of newborns during the first ten days of life.

Material and methods. A literature search was included PubMed and Medline sources in topic fetal and neonatal arrhythmias.

Results. Mechanisms of fetal and neonatal arrhythmias are similar and include a wide range of possible diagnoses. Normal fetal heart rates range from 120-160 bpm at 30 weeks gestation and 110-150 bpm at term. Heart rates less than 100 bpm are classified as bradycardia, and rates greater than 180 bpm are identified as tachycardia. Fetal arrhythmias are often first noted on auscultation during routine maternal prenatal examinations on heart tones

are appreciated around 10-12 weeks. 50% of fetuses referred for evaluation of fetal arrhythmias are in normal sinus rhythm, with isolated supraventricular systoles. Less than 10% of fetal arrhythmia analyses are found to have sustained tachyarrhythmias or bradyarrhythmias. Neonatal arrhythmias are similar to those seen in the fetus. Arrhythmias are found in 1-5% of newborns during the first ten days of life. Most are premature supraventricular beat that will disappear over the first month of life. Neonatal tachyarrhythmias can be broadly classified into supraventricular and ventricular tachycardias.

Conclusions. Mechanisms of fetal and neonatal arrhythmias are similar and include a wide range of possible diagnoses. Fetal arrhythmias are noted in 1-2% of all pregnancies. Sustained arrhythmias can lead to heart failure and hydrops fetalis. Neonatal arrhythmias are found in 1-5% of newborns during the first ten days of life.

PEDIATRIC MYOCARDITIS FOLLOWING COVID-19 VACCINE: WHAT IS THE RISK?

”Nicolae Testemițanu” University, Pediatrics Department

Key-words: myocarditis, post-vaccine, SARS-CoV-2, child.

Introduction. Myocarditis is a relatively uncommon inflammatory disease that involves the heart muscle. After COVID-19 pandemic declaration, incidence rate of myocarditis has significantly increased worldwide because of the SARS-CoV-2 infection. After the introduction of anti-COVID-19 vaccines, reports of post-immunization myocarditis have emerged, suggesting that a further cause of myocarditis together with the SARS-CoV-2 infection could increase the risk of heart damage during pandemic periods.

Purpose of the research. Analysis of data from the literature with reference to the risks of myocarditis in the pediatric population following COVID-19 vaccine.

Material and methods. We analyzed PubMed databases, original articles, reviews, expert consensus documents, for the period January 2019-June 2023, using keywords

Results. Currently it has been found that the vaccine is generally very safe. Clinical course and outcomes of myocarditis after COVID-19 vaccination remain variable. At the same time, post-vaccine myocarditis may occur within days and weeks of vaccination. Post-vaccine myocarditis can be caused by adaptive humoral and cellular, cardiac-specific inflammation in the days and weeks after vaccination. Based on passive surveillance reporting in the US, the risk of myocarditis after receiving mRNA-based COVID-19 vaccines was increased across multiple age and sex strata and was highest after the second vaccination dose in adolescent males and young men. The clinical course is generally mild, with rare cases of left ventricular dysfunction, heart failure and arrhythmias. Performing sensitive imaging such as cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is not commonly performed

even in suspected cases and not at all in asymptomatic and mildly symptomatic patients. Published data demonstrate that the overall risks of SARS-CoV-2 infection-related hospitalization and death are hugely greater than the risks from post-vaccine myocarditis. Is published the Reports of myocarditis to VAERS study (1626 cases with definitive myocarditis, median age was 21 years) were adjudicated and summarized for all age groups. Crude reporting rates were calculated across age and sex strata. The authors mention that it is appropriate to evaluate the risk of post-vaccines myocarditis in the context of the benefits of COVID-19 vaccination in any pediatric group. A clinical Consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases (2022) serves as practical resource for physician's practical activity. The management beyond guideline-directed treatment of heart failure and arrhythmias includes non-specific measures to control pain. Anti-inflammatory drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, and corticosteroids have been used in more severe cases, with only anecdotal evidence for their effectiveness. Although this document is based on evidenced trial results and diagnostic criteria and treatment methods are presented, the experience in children with post-COVID-19 vaccine myocarditis remains limited and deserves to be expanded.

Conclusions. Because post-vaccine myocarditis is rare, with a mild evolution, the cases are likely underdiagnosed. It was found that in all age groups studied, the overall risks of SARS-CoV-2 infection-related hospitalization and death are hugely greater than the risks from post-vaccine myocarditis.

MIOCARDITA PEDIATRICĂ DUPĂ VACCINUL COVID-19: CARE ESTE RISCUL?

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie

Cuvinte-cheie: miocardită, post-vaccin, SARS-CoV-2, copil

Introducere. Miocardita este o boală inflamatorie relativ neobișnuită care implică mușchiul inimii. După declararea pandemiei de COVID-19, rata de incidență a miocarditei a crescut semnificativ la nivel mondial din cauza infecției cu SARS-CoV-2. După introducerea vaccinurilor anti-COVID-19, au apărut rapoarte de miocardită post-imunizare, sugerând că o altă cauză a miocarditei împreună cu infecția SARS-CoV-2 ar putea crește riscul de afectare a inimii în perioadele de pandemie.

Scopul cercetării. Analiza datelor din literatură cu referire la riscurile de miocardită în populația pediatrică în urma vaccinului COVID-19.

Material si metode. Am analizat bazele de date PubMed, articole originale, recenzii, documente de consens experți, pentru perioada ianuarie 2019-iunie 2023, folosind cuvintele cheie.

Rezultate. În prezent s-a constatat că vaccinul este în general foarte sigur. Evoluția clinică și rezultatele miocarditei după vaccinarea COVID-19 rămân variabile. În același timp, miocardita post-vaccin poate apărea în câteva zile și săptămâni de la vaccinare. Miocardita post-vaccin poate fi cauzată de inflamație adaptativă umorală și celulară, specifică cardiacă în zilele și săptămânile după vaccinare. Pe baza raportărilor de supraveghere pasivă din SUA, riscul de miocardită după primirea vaccinurilor COVID-19 pe bază de ARNm a crescut în mai multe categorii de vârstă și sex și a fost cel mai mare după a doua doză de vaccinare la băieții adolescenți și bărbați tineri. Evoluția clinică este în general ușoară, cu cazuri rare de disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă și aritmii. Efectuarea imaginilor sensibile, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN) nu este efectuată în mod

obișnuit chiar și în cazurile suspectate la pacienții asimptomatici și ușor simptomatici. Datele publicate demonstrează că riscurile generale de spitalizare și deces legate de infecția cu SARS-CoV-2, sunt cu mult mai mari decât riscurile de miocardită post-vaccin. Este publicat Studiul rapoartelor miocarditei VAERS (1626 cazuri cu miocardită definitivă, vârsta medie a fost de 21 de ani), unde au fost incluse și rezumate pentru toate grupele de vârstă. Ratele brute de raportare au fost calculate pe categorii de vârstă și sex. Autorii menționează că este oportun să se evalueze riscul de miocardită post-vaccin în contextul beneficiilor vaccinării COVID-19 în orice grup de copii. Un document de consens clinic susținut de Asociația pentru insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Grupul de lucru ESC privind bolile miocardice și pericardice (2022) servește drept resursă practică pentru activitatea practică a medicului. Managementul dincolo de tratamentul recomandat de ghidul insuficienței cardiace și a aritmiilor, include măsuri nespecifice pentru controlul durerii. Medicamentele antiinflamatoare, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizii au fost utilizate în cazuri mai severe, cu doar dovezi anecdotice pentru eficacitatea lor. Deși acest document se bazează pe rezultate dovedite ale studiilor și sunt prezentate criteriile de diagnostic și metode de tratament, experiența la copiii cu miocardită după vaccinul post-COVID-19 rămâne limitată și merită extinsă.

Concluzii. Deoarece miocardita post-vaccin este rară, cu o evoluție ușoară, cazurile sunt probabil subdiagnosticate. S-a constatat că, în toate grupele de vârstă studiate, riscurile generale de spitalizare și deces legate de infecția SARS-CoV-2 sunt mult mai mari decât riscurile de miocardită post-vaccin.

THE IMPORTANCE OF GENETIC DIAGNOSIS IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

¹*Nicolae Testemițanu” University, Pediatrics Department*

²*Hereditary Pathologies Prevention Laboratory, Institute of Mother and Child*

Keyword: child, hypertrophic cardiomyopathy, genetic testing

Introduction. The etiology of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in the pediatric population is heterogeneous, including inborn errors of metabolism, malformation syndromes and neuromuscular disorders. However, pathogenic or likely pathogenic variants in sarcomere protein genes account for 30-60% of HCM cases. Although genetic testing and family screening are included in the management of the child with HCM, the genotype-phenotype correlation remains unclear.

Aim. Analysis of current knowledge with reference to the importance of genetic tests in the conduct of children with hypertrophic cardiomyopathy.

Methodes. The online MEDLINE database was searched using PubMed through the Medical Subject Headings (MeSH), limited to original articles published over the last 10 years.

Results. Recent technological developments in molecular studies on HCM have elucidated the potential advantage on genetic testing in the diagnosis and understanding the pathogenetic basis and management of pediatric HCM. Pathogenic or probably pathogenic variants are frequently reported in one of the sarcomere protein coding genes, with the predominance of *MYH7* and *MYBPC3* variants (encoding β -myosin heavy chain and cardiac myosin-binding protein C, respectively). Genetic testing is confined largely to next-generation (cascade) family screening, which affords the opportunity to identify family members who are unlikely to inherit HCM, as

well as affected family members without left ventricular hypertrophy (LV). However, genotype-phenotype correlations have been inconsistent, and single (or multiple) sarcomere variants are unreliable in predicting prognosis, with no specific role in risk stratification. Current clinical guidelines recommend genetic testing and counselling in all patients with clinical diagnosis of HCM and their first-degree adult relatives (class I) Despite the fact that a positive genetic test constitutes a small proportion of the HCM population due to the variable penetrance of mutations underlying HCM, it can firmly support the diagnosis in unclear or atypical clinical presentations of HCM. First-degree genotype-positive relatives can continue ongoing clinical surveillance. In a first-degree relative of a patients with HCM, ECG, and echocardiogram are recommended (class I) also. Clinical studies have determined pediatric indications for cardioverter-defibrillator implantation to prevent sudden death: children aged 16 years and an estimated 5-year risk $\geq 6\%$ (based on the HCM Risk-Kids score) (class IIa) Another implication of genetic testing lies in the differential diagnosis with other disorders associated with LV hypertrophy that can mimic HCM and require different management (Fabry disease, Noonan Syndrome, glycogen storage cardiomyopathy).

Conclusions. The relevance of genetic testing is evident in confirming the diagnosis, estimating prognosis and therapeutic options to prevent sudden cardiac death for both pediatric patients with HCM and their families.

IMPORTANȚA TESTĂRILOR GENETICE ÎN CONDUITA COPILOR CU CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ

¹Departamentul Pediatrie, USMF ”Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul Profilaxia Patologiilor Ereditare, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Cuvinte-cheie: copil, cardiomiopatie hipertrofică, testare genetică

Introducere. Etiologia cardiomiopatiei hipertrofice (CMH) în populația pediatrică este heterogenă, incluzând erori înnăscute de metabolism, sindroame malformative și tulburări neuromusculare. Cu toate acestea, variantele patogene sau probabil patogene în genele proteinei sarcomere reprezintă 30-60% din cazurile de CMH. Deși testarea genetică și screening-ul familial sunt incluse în managementul copilului cu CMH, corelația genotip-fenotip rămâne neclară.

Scop. Analiza cunoștințelor actuale cu referire la importanța testelor genetice în conduita copiilor cu cardiomiopatie hipertrofică.

Metode. Baza de date online MEDLINE a fost căutată, folosind PubMed prin Medical Subject Headings (MeSH), limitată la articolele originale publicate în ultimii 10 ani.

Rezultate. Evoluțiile tehnologice recente în studiile genetice asupra CMH au elucidat potențialul avantaj al testării genetice în diagnosticul și înțelegerea bazei patogenetice și a managementului CMH la copii. Variante patogene sau probabil patogene sunt prezentate mai frecvent într-una din genele codificatoare a proteinelor sarcomere, cu predominarea variantelor *MYH7* și *MYBPC3*. Testarea genetică se limitează în mare parte la screening-ul familial de generație următoare (în cascadă), care oferă posibilitatea de a identifica membrii familiei cu probabilitate mică de moștenire a bolii, precum și membrii familiei afectați fără hipertrofie ventriculară stângă (VS). Cu toate

acestea, corelațiile genotip-fenotip au fost inconsecvente, iar variantele unice (sau multiple) sarcomerice nu sunt valide în prezicerea prognosticului, fără un rol specific în stratificarea riscului. Ghidurile clinice actuale recomandă testarea genetică și consilierea tuturor pacienților cu diagnostic clinic de CMH și rudelor lor adulte de gradul I (clasa I). În ciuda faptului, că un test genetic pozitiv poate constitui o rată mică din totalul populației cu CMH, datorită penetranței variabile a mutațiilor care stau la baza CMH, rezultatul poate susține ferm diagnosticul în prezentările clinice neclare sau atipice de boală. Rudele cu genotip pozitiv de gradul I pot continua supravegherea clinică continuă. La o rudă de gradul I a pacienților cu CMH, sunt recomandate și ECG și ecocardiograma (clasa I). Studiile clinice au determinat indicațiile pediatrice pentru implantarea cardioverter-defibrilatorului în scopul prevenirii morții subite: copiii cu vârsta de <16 ani și un risc estimat la 5 ani $\geq 6\%$ (pe baza scorului *HCM Risk-Kids*) (clasa II a). O altă implicație a testării genetice constă în diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni asociate cu hipertrofia VS care pot mima CMH și necesită un management diferit (ex.: boala Fabry, sindromul Noonan, cardiomiopatia de stocare a glicogenului).

Concluzii. Relevanța testărilor genetice este evidentă în confirmarea diagnosticului, estimarea prognosticului și a opțiunilor terapeutice pentru prevenirea morții subite cardiace atât pentru pacienții pediatrici cu CMH, cât și pentru familiile acestora.

RISK FACTORS OF ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN

Department of Pediatrics, “Nicolae Testemitanu” University

Key words: asthma, risk factors of asthma exacerbation, spirometry, PFT

Background. Exacerbations, also known as asthma attacks or acute asthma which occurs when the airways swell and become inflamed. Also defined as the gradual worsening of asthma symptoms, such as coughing, breathing difficulties, and wheezing. Risk factors are something that increases the chance of developing a disease. Respiratory virus infections are the commonest cause of asthma exacerbations: 80-85% of exacerbations among school aged children with asthma are caused by respiratory viruses. Other viral causes of exacerbations include influenza, parainfluenza, coronavirus, adenovirus and human metapneumovirus. Additional risk factors for exacerbations include poor adherence to ICS (especially with over-reliance on short-acting β 2-agonists), poor inhaler technique, previous history of exacerbations, poor lung function, smoking, exposure to allergens or pollutants, as well comorbidities including obesity, gastro-esophageal reflux, chronic rhinosinusitis and psychosocial factors.

The purpose of the study is to present a clinical case of the patient with identified risk factors of Asthma Exacerbation.

Material and Methods. Anamnesis, clinical and para-clinical data were taken from the outpatient registration form and medical records. The patient underwent immunological studies, as well as spirometry study to confirm the diagnosis.

Results. A 9-year-old girl was referred to the Institute of Mother and Child Healthcare with complaints of recurrent infections, shortness of breath, runny nose and cough. At the age of 1, the child frequently has ARI, bronchitis, pneumonia. From the age of 8, he has had attacks of suffocation which is mostly seen during physical effort and in wet weather. At 9 years he was diagnosed with bronchial asthma with Ig E 350 IU/ml. At the age of 5 years he had urticaria to ceftriaxone, in September 2022 hives to an antibiotic (the parents do not know which). The family history was positive for atopic dermatitis in older brother. Taking into account the anamnestic data, clinical and para clinical dates, PFT, the diagnosis was confirmed to be persistent moderate bronchial asthma predominantly allergic, with exacerbation along with acute respiratory infections, allergic rhinitis, pneumonia on the right, severe evolution. The child was treated with bronchodilators, inhaled and intranasal topical steroids and antihistamines. The severity of disease decreased significantly.

Conclusions. Increasing the knowledge of doctors about the disease and risk factors will contribute to earlier diagnosis, earlier initiation of therapy, and will decrease the mortality rate. Here in this case, the factors that contributed to the asthma can be genetics (history of allergy in family), frequent attack of infections, some medications (antibiotics), weather conditions, and physical exertion.

© ELENA MÎNDRU¹, ANGELINABALAN¹, ZINAIDA CEBAN¹, MARIANA CIOCHINA¹, DIANA COJOCARI¹,
NADEJDA DOROSEVICI¹, TATIANA SPÎNU¹, MARINA GUITU¹, VALERIA PRUTEAN¹,
TATIANA GORELCO², NINEL REVNCO¹, ECATERINA STASII¹

VACCINAREA COPIILOR CU MALADII ALERGICE

¹*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”*

²*Secția de alergologie și imunologie, Institutul Mamei și Copilului*

Cuvinte cheie: vaccinare, copii, astm bronșic, dermatita atopică, urticarie acută.

Introducere. Vaccinarea joacă un rol esențial în prevenirea bolilor infecțioase la nivel mondial. Cu toate acestea, prezența alergiilor la copii a generat îngrijorări legate de siguranța administrării vaccinurilor. Pacienții alergici sunt încurajați să practice aceleași măsuri publice de imunizare ca și cei nonalergici, cu excepția cazurilor foarte rare în care riscurile asociate vaccinării depășesc beneficiile. Pe lângă spectrul infecțios, în special la imunodeprimați, la copiii cu astm bronșic statusul imun este un element de susceptibilitate suplimentară pentru boala infecțioasă.

Scopul lucrării: a studia îndeplinirea Calendarului Național de Vaccinare și a determina evenimentele adverse postimunizare la copiii cu boli alergice.

Material și metode. A fost realizat un studiu prospectiv, care a inclus studierea fișelor de boală a 2020 pacienți spitalizați în perioada 2020-2023 în secția alergologie și imunologie pediatrică din cadrul Institutului Mamei și Copilului. Vârsta pacienților de la 1-18 ani, care suferau de astm bronșic, dermatită atopică, urticarii acute și cornice, edem angioneurotic, dermatite toxic-alergice, rino-conjunctivite alergice.

Rezultate. În urma studiului s-a constatat, că vaccinați conform Programului Național de Vaccinare au fost 1819

(90,3%) pacienți și respectiv 196 (9,7%) nu au fost vaccinați. Astfel, din numărul total de pacienți vaccinați 590 (32,4%) suferă de astm bronșic, 585 (32,1%) - urticarie și edem angioneurotic, 447 (24,5%) - dermatită atopică. În 68% cazuri copiii suferau de sensibilizare la alimente: 46% - la acarieni; 42% - sensibilizare la animale domestice; 42% - sensibilizare la polen și 25% - alergie medicamentoasă. Evenimente adverse postimunizare (EAPI) s-au înregistrat cu frecvența de 48%. În majoritatea cazurilor au fost înregistrate semne clinice locale (58%), febra - 46,8% și cazuri unice de limfadenită fără fluctuații după BCG - 2 și 1 caz de convulsii febrile. Cazuri de anafilaxie în cohorta de pacienți studiați nu s-au notat.

Concluzii. Evoluția clinică a maladiilor alergice la copil, inclusiv a astmului bronșic și dermatitei atopice, decurg cu dezvoltarea schimbărilor importante în statusul imun care reprezintă un element de susceptibilitate suplimentară pentru boala infecțioasă. De aceea pacienții alergici sunt încurajați să practice aceleași măsuri publice de imunizare ca și cei nonalergici, cu excepția cazurilor foarte rare în care riscurile asociate vaccinării depășesc beneficiile. La nivel global sunt necesare studii suplimentare pentru aprecierea răspunsului imun după vaccinarea copiilor cu maladii alergice.

© ELENA MÎNDRU¹, ANGELINABALAN¹, ZINAIDA CEBAN¹, MARIANA CIOCHINA¹, DIANA COJOCARI¹,
NADEJDA DOROSEVICI¹, TATIANA SPÎNU¹, MARINA GUITU¹, VALERIA PRUTEAN¹,
TATIANA GORELCO², NINEL REVNCO¹, ECATERINA STASII¹

VACCINATION OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

¹*Department of Paediatrics, "Nicolae Testemitsanu" University*

²*Department of Allergy and Immunology, Mother and Child Institute*

Key words: vaccination, children, bronchial asthma, atopic dermatitis, acute urticarial

Introduction. Vaccination plays an essential role in the prevention of infectious diseases worldwide. However, the presence of allergies in children has generated concerns about the safety of administering vaccines. Allergic patients are encouraged to practice the same public immunization measures as non-allergic ones, except for very rare cases in which the risks associated with vaccination outweigh the benefits. In addition to the infectious spectrum, especially in the immune depressive patients, in children with bronchial asthma, the immune status is an element of additional susceptibility to the infectious disease.

Material and methods. A prospective study was carried out, which included the study of the medical records of 2020 patients hospitalized between 2020-2023 in the pediatric allergology and immunology section of the Mother and Child Institute. Age of patients from 1-18 years, who suffered from bronchial asthma, atopic dermatitis, acute and chronic urticaria, angioneurotic edema, toxic-allergic dermatitis, allergic rhino-conjunctivitis.

Results. As a result of the study, it was found that 1819 (90.3%) patients were vaccinated according to the National Vaccination Program and 196 (9.7%) were not vaccinated. Thus, of the total number of vaccinated

patients, 590 (32.4%) suffer from bronchial asthma, 585 (32.1%) - urticaria and angioneurotic edema, 447 (24.5%) - atopic dermatitis. In 68% of cases the children suffered from sensitization to food: 46% - to mites: 42% - sensitization to domestic animals; 42% - sensitization to pollen and 25% - drug allergy. Post-immunization adverse events (EAPI) were registered with a frequency of 48%. In most cases local clinical signs were recorded (58%), fever 46.8% and unique cases of lymphadenitis without fluctuations after BCG - 2 and 1 case of febrile convulsions. There were no cases of anaphylaxis in the patient cohort studied.

Conclusions. The clinical evolution of allergic diseases in children, including bronchial asthma and atopic dermatitis, proceeds with the development of important changes in the immune status that represent an element of additional susceptibility to infectious disease. Allergic patients are therefore encouraged to practice the same public immunization measures as non-allergic ones, except in very rare cases where the risks associated with vaccination outweigh the benefits. Globally, additional studies are needed to assess the immune response after vaccination of children with allergic diseases.

© ЕЛЕНА КОНСТАНТИНОВНА КОЛОСКОВА

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Пандемия COVID-19 выдвинула на первый план проблему лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), часто называемых «простудой». Эти инфекции вызывают так называемые «сезонные» возбудители — РНК- (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и др.) и ДНК-вирусы (аденовирусы, бокавирусы и др.), поражающие дыхательные пути. «Зимние» вирусы: вирус гриппа А, гриппа В, коронавирусы и респираторно-синцитиальный вирус. Активность некоторых энтеровирусов возрастает летом - «летние». Аденовирус, бокавирус человека, вирус парагриппа, метапневмовирус и риновирус считаются «круглогодичными» вирусами.

В научных исследованиях последних двух лет все чаще отмечается рост частоты вирусных заболеваний, изменение их сезонного характера с тенденцией к круглогодичному персистированию, а также значительное увеличение частоты ко-инфекции.

По данным дозорного центра по контролю за вирусными инфекциями – Обласной детской клинической больницы (г. Черновцы, Украина) за период декабрь 2022 года - апрель 2023 года из 100 образцов, полученных у госпитализированных детей выделены: грипп А – 51%, аденовирусы - 11%, метапневмовирусы - 11%, грипп В - 10%, РС-вирус - 8%, риновирусы - 6%, вирус парагриппа - 3%.

На сегодняшний день в лечении ОРВИ у детей специфическая противовирусная терапия используется крайне редко, ввиду ряда ограничений и наличия риска побочных эффектов. В то же время, препараты, воздействующие на восприимчивость организма к вирусным патогенам обладают высокой эффективностью и не характеризуются развитием резистентности. Одним из таких препаратов с доказанным прямым противовирусным эффектом является энисамиума йодид, противовирусное действие которого связано с угнетением РНК-полимеразы вируса гриппа.

MICROBIOMUL INTESTINAL: NOI PERSPECTIVE ÎN BOALA CELIACĂ

Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa”, Iași, România

Cuvinte cheie: boală celiacă, copil, microbiom intestinal, disbioză, modularea microbiotei

Introducere. Boala celiacă (BC) reprezintă o afecțiune multifactorială determinată de interacțiunea dintre factorii genetici și cei de mediu. Atât predispoziția genetică, cât și expunerea la glutenul din alimentație reprezintă triggeri esențiali ai BC. Cu toate acestea, studii recente susțin faptul că prezența acestora este necesară, însă nu și suficientă pentru apariția bolii. Recent, prin influența exercitată asupra microbiomului intestinal, mai mulți factori de mediu și-au demonstrat potențialul rol de co-factori în patogeneza bolii.

Scopul acestei lucrări este de a ilustra posibilele mecanisme care stau în spatele implicării microbiotei intestinale în fiziopatologia BC. Mai mult chiar, vom discuta despre posibilitatea manipulării microbiotei intestinale, atât în scop profilactic, cât și terapeutic.

Rezultate. Literatura de specialitate oferă dovezi referitoare la faptul că riscul de BC la indivizii susceptibili genetic este amplificat chiar înainte de debutul bolii, de factori precum nașterea prin cezariană, alimentația cu lapte praf, precum și de expunerea la infecții intestinale, datorită influenței acestora asupra compoziției

microbiomului intestinal. Astfel, forma activă a bolii este asociată cu niveluri crescute a mai multor genuri bacteriene Gram-negative, inclusiv *Bacteroides*, *Escherichia* și *Prevotella*. Pe de altă parte, la acești pacienți, bacteriile benefice precum lactobacilii și bifidobacteriile se găsesc în concentrații reduse. Mai mult chiar, microbiomul intestinal, pe lângă modificarea compoziției comunităților bacteriene, pare să fie caracterizat și de prezența unor disbioze virale și fungice.

Concluzii. O dietă fără gluten poate ameliora tabloul clinic și aspectul histopatologic duodenal, însă persistența disbiozei intestinale la copiii cu BC care urmează un regim alimentar de excludere a glutenului evidențiază necesitatea unor terapii adjuvante. Probioticele, prebioticele și transplantul de microbiotă fecală și-au demonstrat eficacitatea în restabilirea eubiozei microbiotei intestinale la pacienții adulți cu BC. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța lor ca terapii adjuvante la copiii și adolescenții cu BC aflați sub o dietă fără gluten constituie o direcție viitoare de cercetare.

THE INTESTINAL MICROBIOME: NEW INSIGHTS INTO CELIAC DISEASE

Pediatrics, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Keywords: celiac disease; children; intestinal microbiome; dysbiosis; microbiota modulation

Introduction. Celiac disease (CD) represents a heterogeneous illness characterized by a complex interplay of genetic and environmental factors. Dietary gluten intake and genetic predisposition are crucial factors in CD development. Current literature offers evidence that their existence is necessary but insufficient for the onset of the disease. In this context, some other environmental factors have demonstrated their potential as co-factors in CD development through gut microbiota modulation.

The purpose of the present paper is to provide new perspectives on gut microbiota's contribution to CD pathogenesis. At the same time, we also bring into discussion the possible benefit of using microbiota manipulation as a therapeutic and preventive strategy.

Results. The available research results show that several factors including formula feeding, cesarean birth, and exposure to intestinal infections increase the risk of CD even before the disease manifests in individuals with a

genetic predisposition, mainly because of their influence on the composition of gut microbiome. While beneficial bacteria like lactobacilli and bifidobacteria are less common, active CD is associated with higher levels of numerous Gram-negative bacterial taxa, including Bacteroides, Escherichia, and Prevotella. Beside bacterial dysbiosis, viral and fungus dysbiosis are also been reported, providing evidence of a particular taxonomic change.

Conclusions. A gluten-free diet (GFD) is useful in ameliorating clinical symptoms and duodenal histology but its efficiency on restoring the intestinal microbiome eubiosis is limited, demanding additional treatment. The effectiveness of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation in reestablishing intestinal microbiota eubiosis in adult CD patients has already been proven. In children, however, further research is necessary in order to determine the efficiency and safety of these add-on therapy options.

RISCU EVOLUȚIEI COMPLICATE A PNEUMONIEI LA COPIII CU MALFORMAȚII CONGENITALE DE CORD – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

¹USMF „Nicolae Testemițanu”

²Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

Cuvinte cheie: malformație congenitală de cord, copil, pneumonie, insuficiență cardiacă

Introducere. Malformațiile congenitale de cord (MCC) reprezintă anomalii structurale ale inimii și/sau ale vaselor mari intratoracice, cauzate de efectul diferitor factori, atât endogeni, cât și exogeni, în perioada embrionară de dezvoltare a fătului, în special în primele 2-8 săptămâni de gestație, atunci când are loc morfogeneza sistemului cardio-vascular. Aceste defecte reprezintă principala cauză de deces în primul an de viață, cauzează morbiditate semnificativă, rate înalte de spitalizare la copii și necesită adesea o monitorizare pe tot parcursul vieții. Incidența MCC în populația generală este de aproximativ 1% și variază de la 4/1000 la 50/1000 de nou-născuți vii [1, 8]. În Republica Moldova anual sunt înregistrate aproximativ 500-600 de cazuri noi de MCC [7].

Cunoașterea cauzelor genetice ale MCC facilitează procesul diagnostic, dar în aproximativ 80% din cazuri ele rămân necunoscute. Acestea au fost identificate în anumite sindroame (de exemplu, sindromul Down, deleția 22q11.2, sindroamele Holt-Oram și Alagille) și în cele mai multe tipuri de cardiomiopatii (cardiomiopatii hipertrofice, dilatative și restrictive; displazia aritmogenă a ventricolului drept ș.a.) [8]. În rândul copiilor cu MCC, în 13% cazuri sunt prezente malformații extracardiace asociate, comparativ cu populația generală, unde acestea se atestă în 7% cazuri [12]. Multe dintre aceste anomalii se regăsesc în cadrul unor sindroame, inclusiv heterotaxie și anomalii cromozomiale, indicând, astfel, o origine genetică comună.

Deoarece marea majoritate a nou-născuților cu MCC supraviețuiesc îndelungat, o problemă majoră este dezvoltarea psihomotorie a acestora. Studiile arată că dizabilitățile neurologice afectează 10% dintre copiii cu MCC ușoare și până la 50% dintre cei cu MCC severe, care au necesitat intervenții chirurgicale pe cord în perioada copilăriei [12]. Anomaliile de dezvoltare ale materiei albe și imaturitatea structurilor cerebrale sunt frecvent asociate cu MCC [4]. În sindromul hipoplasic cardiac stâng, incidența dizabilităților neuromotorii ajunge la 70% [3].

Complicația cu cel mai rezervat pronostic al MCC este insuficiența cardiacă (IC). Aceasta se dezvoltă deoarece MCC deseori sunt asociate cu disfuncție ventriculară și, corespunzător, cu supraîncărcare cu volum sau presiune a cordului. Manifestările clinice caracteristice ale IC sunt dificultăți de creștere, probleme nutriționale, manifestări respiratorii, intoleranță la efort și oboseală, asociate cu anomalii circulatorii, neurohormonale ș.a. [2]. Totodată, copiii cu MCC deseori suportă afecțiuni respiratorii, care sunt asociate în special cu malformațiile cardiace care determină creșterea fluxului sangvin pulmonar, cum ar fi defectele de sept atrial (DSA) sau ventricular (DSV), canal atrioventricular comun (CAVC), canal arterial persistent (CAP) [6].

Cea mai severă maladie respiratorie este pneumonia, responsabilă pentru cel mai înalt număr de decese în populația pediatrică de vârstă mică – 14% din totalul deceselor la copiii cu vârsta sub 5 ani [11]. Cunoașterea acestei asocieri este importantă pentru asigurarea unei strategii eficiente de prevenție a infecțiilor pulmonare recurente, care la rândul său au efect negativ asupra funcției cardiace la copilul cu malformație congenitală de cord.

Prezentarea cazului clinic. Copilul A.S., de sex masculin, născut la data de 12.10.2022, la termenul de 38-39 săptămâni de gestație. Copilul este din a IV-a sarcină, al patrulea copil în familie. S-a născut cu greutatea 3278g (25-50 percentile) și lungimea corpului 52 cm (85 percentile). La vârsta de 22 săptămâni de gestație a fost suspectată malformația congenitală de cord, confirmată imagistic după naștere: DSV membranos 9,0 mm, DSA 6,0 mm, CAP și funcția cardiacă afectată prin semne de hipertensiune pulmonară severă. Începând cu perioada neonatală, copilul a fost diagnosticat și cu anomalie de dezvoltare a sistemului nervos central – suspexie de agenezie a corpului calos, având activitate motorie diminuată și hipotonie musculară generalizată. Pe parcursul primelor 10 luni de viață, copilul a fost spitalizat de patru ori cu pneumonie și un episod de gastroenterită acută. Analiza retrospectivă

a episoadelor de spitalizare denotă evoluția progresivă și trenantă a pneumoniei, cu persistența simptomatologiei și a modificărilor radiologice peste 4 săptămâni, asocierea anemiei severe cu scăderea nivelului de hemoglobină până la 71 g/l și dezvoltarea malnutriției – la vârsta de 10 luni copilul are greutatea de 6330g (<3 percentile; <-3 DS).

Cu toate că la vârsta de 4 luni copilul a suportat intervenție chirurgicală pe cord (banding-ul arterei pulmonare și ligaturarea canalului arterial permeabil), pe parcurs el dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă clasa funcțională III după ROSS/NYHA cu fracția de ejeție a ventricolului stâng păstrată, stadiul C conform criteriilor Asociației Americane a Inimii și Colegiului American de Cardiologie, definit prin modificări structurale ale cordului cu semne de insuficiență cardiacă. De remarcat faptul, că până la vârsta la care a fost efectuată intervenția chirurgicală, copilul a suportat două episoade de pneumonie, care la rândul său agravează adițional funcția cardiacă afectată de maladia de bază.

Examinările de laborator la copilul A.S. demonstrează o creștere semnificativă, către vârsta de 9-10 luni, a nivelului precursorului hormonal al peptidului natriuretic de tip B (NT-proBNP) – până la 13925 pg/ml, care este o valoare de 55 de ori mai mare față de valoarea maximală de referință (250 pg/ml). Studiile inițiate la sfârșitul anilor '80 au arătat că peptidele natriuretice reprezintă o familie de molecule ce include ANP (peptid natriuretic de tip A sau atrial), BNP (peptid natriuretic de tip B sau cerebral) și CNP (peptid natriuretic de tip C) cu rol în menținerea homeostaziei circulatorii. ANP și BNP prin proprietățile lor natriuretice, diuretice cât și de antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron influențează balanța hidro-electrolitică din organism. ANP este eliberat rapid în circulație în timp ce BNP este sintetizat sub forma unor precursori (pre-proBNP și pro-BNP) și eliberat din miocardul ventricular în circulație ca urmare a stresului parietal prelungit [10]. Cu toate că valorile de referință ai acestor biomarkeri pentru copiii primului an de viață nu au fost stabilite, însă în cazul descris nivelul semnificativ crescut al NT-proBNP corelează cu evoluția clinică progresivă și este un marker important al insuficienței cardiace.

Analiza investigațiilor bacteriologice al exsudatului din căile respiratorii demonstrează prezența colonizării cu germeni patogeni, cu virulență înaltă în special la un copil cu imunosupresie secundară maladiei de bază, anemiei, malnutriției severe și retardului în dezvoltarea psihomotorie: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*,

Flavobacillus spp; *BNGN* (bacterii nefermentative gram negative), *Staphylococcus epidermidis* ș.a.

Discuții. Complexitatea cazului este determinată atât de prezența malformației cardiace congenitale, complicată cu insuficiență cardiacă, cât și a comorbidităților respiratorii, neurologice și a maladiilor de fon – anemia și malnutriția severă. Cazul prezentat este în concordanță cu datele literaturii de specialitate care demonstrează faptul că copiii cu MCC și insuficiență cardiacă congestivă sunt expuși unui risc mai înalt de dezvoltare a infecțiilor căilor respiratorii inferioare care determină un nivel majorat de morbiditate, mortalitate și o rată înaltă de spitalizare și îngrijire în terapie intensivă [5, 9, 13].

Concluzii. Copiii cu MCC sunt mai vulnerabili la infecții recurente ale tractului respirator. Acești copii se prezintă cu un defect anatomic care determină tulburări hemodinamice de circulația pulmonară și care, în cele din urmă, îi expune unui risc mai mare de a suferi de infecții recurente ale tractului respirator, cea mai severă și complicată fiind pneumonia. Această asociere necesită o abordare multidisciplinară, pentru a preveni complicațiile cardiace și respiratorii majore a copiilor cu malformații congenitale de cord.

Bibliografie:

1. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. In: *Heart*. 2012, nr. 98, pp. 1667-73.
2. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. In: *J Heart Lung Transplant*. 2014, nr. 33, pp. 888-909.
3. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management; a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2012, nr. 126, pp. 1143-72.
4. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental abnormalities and congenital heart disease: insights into altered brain maturation. In: *Circ. Res*. 2017, nr. 120, pp. :960-77.
5. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, et al. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. In: *Paediatr Respir Rev*. 2017, nr. 21, pp. 95-101.
6. Owayad AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. In: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000, nr. 154, pp. 190-4.
7. Palii I, Romanciuc L, Stamati A, Rudi M. Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare

obstructive, fără șunt asociat la copil. Protocolul Clinic Național, ed. 2018. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15591-Malforma-C5A3iile20congenitale20de20cord20valvulare20C59Fi-20vasculare20obstructive2C20fC483rC4832020C59Fun-t20asociat20la20copil.pdf>

8. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2018, nr. 138, pp. :e653–711.

9. Sadoh WE, Osarogiagbon WO. Underlying congenital heart disease in Nigerian children with pneumonia. In: *Afr Health Sci*. 2013, nr. 13, pp. 607-12.

10. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. In: *Pediatr Int*. 2003, nr. 45, pp.249-54.

11. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet. November 2022. Disponibil la: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

12. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. In: *Circ. Res*. 2017, nr. 120, pp. 923-40.

13. Zhang Q, Guo Z, Bai Z, MacDonald NE. A 4 year prospective study to determine risk factors for severe community acquired pneumonia in children in southern China. In: *Ped Pulmonol*. 2013, nr. 48, pp. 390-7.

RISK OF COMPLICATED PNEUMONIA IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART MALFORMATIONS - CASE REPORT

¹ *SUMPh "Nicolae Testemitanu"*

² *Department of Pediatrics, SUMPh "Nicolae Testemitanu"*

³ *PMSI Institute of Mother and Child*

Keywords: congenital heart malformation, child, pneumonia, heart failure

Introduction. Congenital heart disease (CHD) represents structural abnormalities of the heart and/or large intrathoracic vessels caused by the effect of various factors, both endogenous and exogenous, during the embryonic period of fetal development, especially during the first 2-8 weeks of gestation, when morphogenesis of the cardiovascular system takes place. These defects are the leading cause of mortality in the first year of life, cause significant morbidity, high rates of hospitalisation in children and often require lifelong monitoring. The incidence of CHD in the general population is about 1% and ranges from 4/1000 to 50/1000 live births [1, 8]. Approximately 500-600 new cases of CHD are reported annually in the Republic of Moldova [7].

Identification of genetic causes of CHD facilitates the diagnostic process, but in about 80% of cases they remain unknown. They have been identified in certain syndromes (e.g. Down syndrome, 22q11.2 deletion, Holt-Oram and Alagille syndromes) and in most types of cardiomyopathies (hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathies; arrhythmogenic right ventricular dysplasia, etc.) [8]. Among children with CHD, associated extracardiac malformations are present in 13% of cases, compared to the general population, where they are present in 7% of cases [12]. Many of these abnormalities are found in syndromes including heterotaxy and chromosomal abnormalities, indicating a common genetic origin.

Since the vast majority of newborns with CHD survive for a long time, a major problem is their neuromotor development. Studies show that neurological disability affects 10% of children with mild CHD and up to 50% of those with severe CHD who required heart surgery in childhood [12]. Abnormalities of the white matter development and immaturity of brain structures are commonly associated with CHD [4]. In hypoplastic left heart syndrome, the incidence of neuromotor disability is as high as 70% [3].

The complication with the most poor prognosis in CHD is heart failure (HF). This develops because CHD is

often associated with ventricular dysfunction and, correspondingly, with volume or pressure overload of the heart. Characteristic clinical manifestations of HF include growth difficulties, nutritional problems, respiratory manifestations, exercise intolerance and fatigue, associated with circulatory, neurohormonal, and other abnormalities [2]. At the same time, children with CHD often suffer from respiratory disorders, which are mainly associated with cardiac malformations causing increased pulmonary blood flow, such as atrial septal defects (ASD) or ventricular septal defects (VSD), complete atrioventricular canal defect (CAVC) and patent ductus arteriosus (PDA) [6].

The most severe respiratory disease is pneumonia, responsible for the highest mortality in the young pediatric population - 14% of all deaths in children under 5 years of age [11]. Knowledge of this association is important for providing an effective strategy to prevent recurrent lung infections, which in turn have a negative effect on cardiac function in the child with congenital heart malformation.

Clinical case presentation. Child A.S., male, born on 12.10.2022, at 38-39 weeks of gestation. The child is from the fourth pregnancy, the fourth child in the family. He was born weighing 3278g (25-50th percentile) and body length 52 cm (85th percentile). At 22 weeks of gestation was suspected congenital heart malformation, which was confirmed by echocardiography after birth: membranous VSD 9.0 mm, ASD 6.0 mm, PDA and impaired cardiac function with signs of severe pulmonary hypertension.

Since the neonatal period, the child was also diagnosed with central nervous system developmental abnormality - suspected corpus callosum agenesis, with decreased motor activity and generalized muscle hypotonia. During the first 10 months of life, the child was hospitalised four times with pneumonia and one episode of acute gastroenteritis. Retrospective analysis of the hospitalization episodes reveals the progressive and persistent evolution of pneumonia, with presence of symptoms and radiological changes over 4 weeks, association of severe anemia

with hemoglobin level decrease up to 71 g/l, and development of malnutrition - at the age of 10 months the child weighed 6330gr (<3 percentile; <-3 SD).

Although at the age of 4 months the child underwent heart surgery (pulmonary artery banding and patent ductus arteriosus ligation), he developed congestive heart failure NYHA functional class III with preserved left ventricular ejection fraction, and stage C according to American Heart Association and American College of Cardiology criteria, defined by structural changes in the heart with signs of heart failure. Of note, by the age at which surgery was performed, the child had suffered two episodes of pneumonia, which in turn additionally aggravated the cardiac function impaired by the underlying disease.

Laboratory examinations showed significantly increased levels, by the age of 9-10 months, of the hormone precursor of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) – up to 13925 pg/ml, which is 55 times higher than the maximum reference value (250 pg/ml). Studies initiated in the late 1980s showed that natriuretic peptides are a family of molecules including ANP (atrial natriuretic peptide type A), BNP (brain natriuretic peptide type B) and CNP (C natriuretic peptide) with a role in maintaining circulatory homeostasis. ANP and BNP through their natriuretic, diuretic and renin-angiotensin-aldosterone antagonist properties influence the body's water-electrolyte balance. ANP is rapidly released into the circulation while BNP is synthesized as precursors (pre-proBNP and pro-BNP) and released from the ventricular myocardium into the circulation as a result of prolonged parietal stress [10]. Although baseline values of these biomarkers for infants in the first year of life have not been established, but in the described case significantly increased levels of NT-proBNP correlate with progressive clinical course and is an important marker of heart failure.

Analysis of bacteriological investigation of airway exudate demonstrates the presence of colonization with pathogenic, highly virulent germs especially for a child with immunosuppression secondary to underlying disease such as anemia, severe malnutrition and delayed psychomotor development: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Flavobacillus spp*; BNGN (non-fermentative gram negative bacteria), *Staphylococcus epidermidis*, etc.

Discussion. The complexity of the case is determined both by the presence of congenital cardiac malformation complicated by heart failure and by respiratory, neurological and phonological comorbidities – anaemia and severe malnutrition. The presented case is consistent with literature data demonstrating that children with CHD

and congestive heart failure are at a higher risk of developing lower respiratory tract infections leading to increased morbidity, mortality, high rates of hospitalization and ICU care [5, 9, 13].

Conclusions. Children with CHD are more vulnerable to recurrent respiratory tract infections. These children present with an anatomical defect that causes haemodynamic disturbances of the pulmonary circulation and ultimately puts them at greater risk of recurrent respiratory tract infections, the most severe and complicated being pneumonia. This association requires a multidisciplinary approach to prevent major cardiac and respiratory complications in children with congenital heart defects.

References:

1. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. In: *Heart*. 2012, nr. 98, pp. 1667-73.
2. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. In: *J Heart Lung Transplant*. 2014, nr. 33, pp. 888-909.
3. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management; a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2012, nr. 126, pp. 1143-72.
4. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental abnormalities and congenital heart disease: insights into altered brain maturation. In: *Circ. Res*. 2017, nr. 120, pp. :960-77.
5. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, et al. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. In: *Paediatr Respir Rev*. 2017, nr. 21, pp. 95-101.
6. Owayad AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. In: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000, nr. 154, pp. 190-4.
7. Palii I, Romanciuc L, Stamati A, Rudi M. Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat la copil. Protocolul Clinic Național, ed. 2018. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15591-Malforma-C5A3iile20congenitale20de20cord20valvulare20C59Fi-20vasculare20obstructive20C20fC483rC4832020C59Fun-t20asociat20la20copil.pdf>
8. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2018, nr. 138, pp. :e653-711.

9. Sadoh WE, Osarogiagbon WO. Underlying congenital heart disease in Nigerian children with pneumonia. In: *Afr Health Sci*. 2013, nr. 13, pp. 607-12.
10. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. In: *Pediatr Int*. 2003, nr. 45, pp.249-54.
11. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet. November 2022. Disponibil la: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
12. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. In: *Circ. Res*. 2017, nr. 120, pp. 923-40.
13. Zhang Q, Guo Z, Bai Z, MacDonald NE. A 4 year prospective study to determine risk factors for severe community acquired pneumonia in children in southern China. In: *Ped Pulmonol*. 2013, nr. 48, pp. 390-7.

© MARIANA SPRÎNCEAN^{1,3}, CORNELIA CĂLCÎI^{2,3}, STELA RACOVITĂ¹, VIORICA GALBUR¹, OLGA TIHAI²,
NADEJDA LUPUȘOR³, NINEL REVENCO^{2,3}, SVETLANA HADJIU^{2,3}

BOLILE GENETICE ȘI EPILEPSIA

¹*Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF “Nicolae Testemițanu”*

²*Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”*

³*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

Cuvinte cheie: boli genetice, manifestări clinice, epilepsie, diagnostic

Introducere. Bolile genetice reprezintă stări patologice determinate de mutații genice, cromozomiale sau genomice la nivelul materialului ereditar. Bolile genetice și epilepsia adesea decurg concomitent, ceea ce se determină în 20-25% cazuri. Datele din literatura de specialitate estimează că 33% dintre copiii cu boli genetice au fost diagnosticați cu epilepsie, iar 55% dintre copiii cu epilepsie au fost diagnosticați ulterior cu boli genetice.

Scopul studiului: Evidențierea multitudinii de boli genetice asociate cu epilepsie, analiza manifestărilor clinice și aprecierea gravității pentru diagnosticarea precoce a acestui grup de patologii.

Material și metode. Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a peste 243 de articole publicate din anii 2013-2023 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS.

Rezultate. În urma analizei studiilor clinice am constatat că deseori patologiile asociate epilepsiei sunt genice, cromozomiale, multifactoriale, poligenice și se suprapun frecvent. Ultimele cercetări au demonstrat implicarea mecanismelor genetice în patogenia acestor boli, de exemplu: reglarea transcripției genice, creșterea celulară, funcția și structura canalelor sinaptice. Persoanele cu sindromul X-fragil au un risc mai mare de a dezvolta crize convulsive, ceea ce se atestă în 10-20% cazuri. Copiii cu

duplicarea 15q11.2-q13.1 prezintă dereglări de intelect, au o incidență mare a spasmelor infantile și la unii copii a fost raportată prezența sindromului Lennox-Gastaut. Prevalența epilepsiei la pacienții cu sindromul Down (SD) este aproximativ 8-13%. Tabloul clinic la pacienții cu SD și epilepsie este foarte variat, astfel, au fost raportate cazuri de epilepsie mioclonică progresivă asociată cu demența, spasme infantile (sindromul West) și sindromul Lennox-Gastaut. Manifestările neurologice ale sclerozei tuberoase (ST) sunt variate, și includ: epilepsia, tulburări din spectrul autist, dizabilități intelectuale, dar și diverse malformații ale creierului, precum nodulii subependimali și astrocitoamele celulelor gigante subependimale. Circa 80-90% dintre pacienții cu ST suferă și de epilepsie. Dintre pacienții cu sindromul Rett determinate de deficiențe ale MECP2, circa 50-90% au convulsii. Au fost identificate două mutații în gena MECP2 asociate cu epilepsia, și anume p.T158M și p.R106W (T-treonina, M-metionina, R-arginina, W-triptofan).

Concluzii. Bolile genetice și epilepsia adesea decurg concomitent, însă mecanismele patogenetice care stau la baza acestei asocieri sunt încă neclare și necesită studii suplimentare. Este foarte dificil de depistat la timp prezența ambelor tulburări, iar pentru realizarea unui diagnostic definitiv sunt necesare investigații genetice ample și implicarea unei echipe multidisciplinare.

GENETIC DISEASES AND EPILEPSY

¹Department of molecular biology and human genetics, “Nicolae Testemitanu” University

²Department of Pediatrics, “Nicolae Testemitanu” University

³Institute of Mother and Child

Key words: genetic diseases, clinical manifestations, epilepsy, diagnosis

Introduction. Genetic diseases are pathological conditions determined by genetic, chromosomal or genomic mutations in the hereditary material. Genetic diseases and epilepsy often occur simultaneously, which is determined in 20-25% of cases. Data from the literature estimate that 33% of children with genetic diseases were diagnosed with epilepsy, and 55% of children with epilepsy were subsequently diagnosed with genetic diseases.

The purpose of the study: Highlighting the multitude of genetic diseases associated with epilepsy, analyzing the clinical manifestations and assessing the severity for the early diagnosis of this group of pathologies.

Material and methods. We used the observational method of official studies, synthesis and critical analysis of over 243 articles published from 2013-2023 on the platforms PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS.

Results. Following the analysis of clinical studies, we found that the pathologies associated with epilepsy are often genetic, chromosomal, multifactorial, polygenic and frequently overlap. The latest research has demonstrated the involvement of genetic mechanisms in the pathogenesis of these diseases, for example: regulation of gene transcription, cell growth, function and structure of synaptic channels. People with fragile X syndrome have a higher risk of developing seizures, which occurs

in 10-20% of cases. Children with the 15q11.2-q13.1 duplication have intellectual disabilities, a high incidence of infantile spasms, and Lennox-Gastaut syndrome has been reported in some children. The prevalence of epilepsy in patients with Down syndrome (DS) is approximately 8-13%. The clinical picture in patients with DS and epilepsy is very varied, thus, cases of progressive myoclonic epilepsy associated with dementia, infantile spasms (West syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome have been reported. The neurological manifestations of tuberous sclerosis (TS) are varied, and include: epilepsy, autism spectrum disorders, intellectual disabilities, but also various brain malformations, such as subependymal nodules and subependymal giant cell astrocytomas. About 80-90% of TS patients also suffer from epilepsy. Among patients with Rett syndrome caused by MECP2 deficiencies, about 50-90% have seizures. Two mutations in the MECP2 gene associated with epilepsy have been identified, namely p.T158M and p.R106W (T-threonine, M-methionine, R-arginine, W-tryptophan).

Conclusions. Genetic diseases and epilepsy often co-occur, but the pathogenetic mechanisms underlying this association are still unclear and require further study. It is very difficult to detect the presence of both disorders in time, and to make a definitive diagnosis, extensive genetic investigations and the involvement of a multidisciplinary team are necessary.

