



MATERIALELE CONFERINȚEI

**CRESC – Copilul în risc: educație,  
supraveghere și colaborare**

Ediția Nr.1

2025

***Când cunoștințele se întâlnesc, copilul câștigă!***

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
SOCIETATEA DE PEDIATRIE DIN REPUBLICA MOLDOVA  
A.O. CȘTI PEDIATRIE

**MATERIALELE CONFERINȚEI:  
„CRESC – COPILUL ÎN RISC: EDUCAȚIE,  
SUPRAVEGHERE ȘI COLABORARE”**

CONFERINȚĂ ȘTIINȚIFICĂ NAȚIONALĂ CU PARTICIPARE  
INTERNAȚIONALĂ, EDIȚIA I

**CONFERENCE MATERIALS:  
“CRESC – CHILD AT RISK: EDUCATION,  
MONITORING, AND COLLABORATION”**

NATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE WITH INTERNATIONAL  
PARTICIPATION, 1ST EDITION

**Ediția Nr.1 • 2025**

Chișinău, 2025

**Comitet științific:**

**Prof. Revenco Ninel**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Prof. Dr. Gerd Horneff**, Centrul de reumatologie pediatrică, Sankt Augustin, Germania

**Prof. Lupu Vasile Valeriu**, UMF „Gr.T. Popa”, Iași, România

**Prof. Mazur-Nicorici Lucia**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Prof. Hadjiu Svetlana**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Prof. Dr. Cristina Cijevschi Prelipcean**, UMF „Gr.T. Popa”, Iași, România

**Prof. Ciuntu Angela**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Conf. Lupu Ancuța**, UMF „Gr.T. Popa”, Iași, România

**Conf. Baci Ginel**, Universitatea „Dunarea de jos”, Galați, România

**Dr.Man Lidia**, UMFST „G.E. Palade”, Târgu Mureș, România

**Dr.Dolapciu Elena**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Dr.Eremciuc Rodica**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Comitet de organizare:**

**Prof. Revenco Ninel**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Prof. Lupu Vasile Valeriu**, UMF „Gr.T. Popa”, Iași, România

**Prof. Mazur-Nicorici Lucia**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Prof. Hadjiu Svetlana**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Dr.Man Lidia**, UMFST „G.E. Palade”, Târgu Mureș, România

**Dr.Dolapciu Elena**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Dr.Eremciuc Rodica**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Gaidarji Olga**, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**“CRESC : Copilul în risc: educație, supraveghere și colaborare”, conferință științifică națională (1 ; 2025 ; Chișinău).** Materialele conferinței: “CRESC : Copilul în risc: educație, supraveghere și colaborare” : Conferință științifică națională cu participare internațională, Ediția 1 = Conference Materials: “CRESC : Child at Risk: Education, Monitoring, and Collaboration” : National Scientific Conference with International Participation, 1st edition, 2025 / comitet științific: Revenco Ninel [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Tipografia Nr. 1). – 82 p. : fig. în parte color, tab.

Antetit.: USMF “Nicolae Testemițanu”, Societatea de Pediatrie din Republica Moldova, AO CȘTI Pediatrie. – Cuprins, rez. paral.: lb. rom, engl. – Bibliogr. la sfârșitul art. – [30] ex.

ISBN 978-9975-57-398-6.

616-053.2(082)

C 84



Dragi colegi,

Cu deosebită bucurie și onoare, vă salut în cadrul conferinței **„CRESC – Copilul în risc: educație, supraveghere și colaborare”**, organizată sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova, în parteneriat cu Centrul Științific de Instruire și Cercetare în Pediatrie.

Această primă ediție a Proiectului CRESC are o semnificație aparte, fiind dedicată celebrării celor 80 de ani de excelență academică și medicală ai USMF. Este un moment de reflecție și acțiune, în care reafirmăm angajamentul nostru comun de a proteja sănătatea și dezvoltarea armonioasă a copilului, printr-o abordare integrată, bazată pe prevenție, educație și colaborare interprofesională.

Tema conferinței aduce în prim-plan responsabilitatea noastră de a identifica și gestiona factorii de risc care afectează copilul – fie ei medicali, sociali sau educaționali – și ne oferă un cadru propice pentru schimb de experiență, bune practici și dezvoltare profesională continuă.

Vă mulțumesc pentru participare și implicare, și vă doresc discuții productive, inspirație și noi perspective pentru activitatea dumneavoastră în sprijinul copilului.

Cu considerație,

**Prof. univ. dr. hab. Ninel Revenco**

Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Șefa Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

# CUPRINS CONTENTS

## ARTICOLE ORIGINALE

## ORIGINAL ARTICLES

**Hadjiu S, Sacară V, Constantin O, Coliban I, Sprincean M, Calcii C., Cuzneț L, Sciuca S, Palii I, Revenco N.**

**ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ:  
ABORDARE DIAGNOSTICĂ**

**6**

**Hadjiu S, Sacară V, Constantin O, Coliban I, Sprincean M, Calcii C., Cuzneț L, Sciuca S, Palii I, Revenco N.**

**SPINAL MUSCULAR ATROPHY:  
THE DIAGNOSTIC APPROACH**

**Popa C, Stratan V, Sprincean M, Țuțuianu V, Novac M, Balan V.**

**PREVALENȚA UNOR MUTAȚII ÎN GENA TP53 LA  
PACIENȚII CU CARCINOM SCUAMOS DE  
CAP-GÂT DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**13**

**Popa C, Stratan V, Sprincean M, Țuțuianu V, Novac M, Balan V.**

**PREVALENCE OF SOME MUTATIONS IN THE  
TP53 GENE IN PATIENTS WITH SQUAMOUS  
CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK FROM  
THE REPUBLIC OF MOLDOVA**

**Racoviță S, Hadjiu S, Sprincean M, Chesov E,  
Racoviță V, Babici R.G.**

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-GENETICE ÎN  
SINDROMUL GENELOR CONTIGUE TSC2-PKD1**

**17**

**Racoviță S, Hadjiu S, Sprincean M, Chesov E,  
Racoviță V, Babici R.G.**

**CLINICAL-GENETIC PARTICULARITIES IN THE  
TSC2-PKD1 CONTIGUOUS GENE SYNDROME**

**Hadjiu S, Capestru E, Calistru I, Sprincean M,  
Istratuc I, Constantin O, Calcii C, Revenco N, Palii I.**  
**SINDROMUL AICARDI-GOUTIÈRES:  
SPECTRUL FENOTIPIC ȘI GENETIC**

**24**

**Hadjiu S, Capestru E, Calistru I, Sprincean M,  
Istratuc I, Constantin O, Calcii C, Revenco N, Palii I.**

**AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME:  
PHENOTYPIC AND GENETIC SPECTRUM**

**Calistru I, Calcii C, Capestru E, Istratuc I,  
Constantin O, Sprincean M, Hadjiu S. FIRES  
– ENCEFALOPATIE EPILEPTICĂ ȘI DE  
DEZVOLTARE ASOCIATĂ INFECȚIEI  
FEBRILE LA COPII**

**32**

**Calistru I, Calcii C, Capestru E, Istratuc I,  
Constantin O, Sprincean M, Hadjiu S.**  
**FIRES – DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC  
ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH FEBRILE  
INFECTION IN CHILDREN**

**Călcii C, Cebuc M, Istratuc I,  
Capestru E, Hadjiu S.**  
**TERAPIA ȚINTITĂ ÎN EPILEPSIILE METABOLICE  
ÎNNĂSCUTE – CAZ CLINIC PEDIATRIC**

**43**

**Călcii C, Cebuc M, Istratuc I,  
Capestru E, Hadjiu S.**  
**TARGETED THERAPY IN CONGENITAL  
METABOLIC EPILEPSIES – A PEDIATRIC CASE**

**Sprincean M, Hadjiu S, Sprincean S, Badan L,  
Racoviță S, Dumitraș A, Revenco N.**  
**ASPECTE CLINICO-GENETICE ȘI DE  
DIAGNOSTIC ÎN SINDROMUL PFEIFFER LA COPII**

**47**

**Sprincean M, Hadjiu S, Sprincean S, Badan L,  
Racoviță S, Dumitraș A, Revenco N.**  
**CLINICAL-GENETIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS  
IN PFEIFFER SYNDROME IN CHILDREN**

**Romanciuc L, Revenco N, Ciuntu A.**  
**MALADIA EBSTEIN ASOCIATĂ CU SINDROMUL  
DE PREEXCITAȚIE WPW (CAZ CLINIC)**

**55**

**Romanciuc L, Revenco N, Ciuntu A.**  
**EBSTEIN'S ANOMALY ASSOCIATED WITH  
WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME  
(CLINICAL CASE)**

**Ciuntu A, Revenco N, Grosu V, Mândru E,  
Chiriac A, Munteanu D.**  
**GUȘĂ TOXICĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ CU  
DIABETUL ZAHARAT TIP 1 ȘI COMPLICAȚII  
MULTIPLE (CAZ CLINIC)**

**60**

**Ciuntu A, Revenco N, Grosu V, Mândru E, Chiriac A, Munteanu D.**

**GRAVES DISEASE ASSOCIATED WITH  
TYPE 1 DIABETES AND MULTIPLE  
COMPLICATIONS (CLINICAL CASE)**

**Grosu V, Revenco N, Ciuntu A, Gorbunov G,  
Mândru E, Martalog P, Chiriac A.**  
**HIPOTIROIDISMUL PRIMAR CONGENITAL:  
ASPECTE CLINICO – DIAGNOSTICE ȘI  
EVOLUTIVE – PARTICULARITĂȚILE UNUI  
STUDIU DE CAZ**

**67**

**Grosu V, Revenco N, Ciuntu A, Gorbunov G,  
Mândru E, Martalog P, Chiriac A.**  
**CONGENITAL PRIMARY HYPOTHYROIDISM:  
CLINICAL- DIAGNOSTIC AND EVOLUTIONARY  
ASPECTS – THE PARTICULARITIES OF A CASE  
STUDY**

**Ciuntu A, Bernic J, Beniș S, Celac V,  
Romanciuc L, Ceban Z.**  
RINICHI DE TIP “PANCAKE KIDNEY”  
PELVIN – PREZENTARE DE CAZ CLINIC



**Ciuntu A, Bernic J, Beniș S, Celac V,  
Romanciuc L, Ceban Z.**  
PELVIC “PANCAKE KIDNEY” – CASE REPORT

**Calistru A, Rusanovschi V, Nicu O, Moldovanu I,  
Gorelco T, Culeșin T, Stasii E.**  
ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ  
ALERGICĂ LA UN COPIL CU ASTM  
BRONȘIC



**Calistru A, Rusanovschi V, Nicu O, Moldovanu I,  
Gorelco T, Culeșin T, Stasii E.**  
ALLERGIC BRONCHOPULMONARY  
ASPERGILLOSIS IN A CHILD WITH BRONCHIAL  
ASTHMA



# ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ: ABORDARE DIAGNOSTICĂ

Hadjiu S.<sup>1,3</sup>, Sacară V.<sup>3</sup>, Constantin O.<sup>1, 3</sup>, Coliban I.<sup>3</sup>, Sprincean M.<sup>1, 2</sup>, Calciu C.<sup>1, 3</sup>,  
Cuzneț L.<sup>3</sup>, Sciuca S.<sup>1,3</sup>, Palii I.<sup>1,3</sup>, Revenco N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie și

<sup>2</sup>Catedra de Biologie și Genetică Umană a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>3</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

## Rezumat:

**Introducere.** Atrofia musculară spinală (SMA), fiind o maladie neuromusculară progresivă, se transmite autosomal-recesiv și este cea mai frecventă boală genetică care duce la mortalitate infantilă. SMA este cauzată (95%) de deleția exonului 7 al genei *SMN1*. Pierderea *SMN1* duce la niveluri reduse de proteină SMN, inducând degenerarea neuronilor motori cu slăbiciune musculară progresivă și atrofie. În Republica Moldova (RM) se atestă aproximativ 8,52±0,15 cazuri:100000 din populația generală. **Scopul lucrării.** Estimarea clinico-terapeutică a SMA la copii în RM, pentru ameliorarea cunoașterii acestui subiect. **Material și metode.** A fost efectuată observația clinică a 44 de copii suspecți pentru SMA. Metoda statistică aplicată SPSS. **Rezultate.** Studiul a fost efectuat la baza clinică a IMSP IMC. Toți pacienții s-au prezentat cu hipotonie musculară, asociată cu hipo- sau areflexie. La 35 din ei a fost confirmată o deleție homozigotă a genei *SMN1* (între vârsta de 3 și 32 luni). Tipul I de boală

(boala Werdnig-Hoffmann) s-a confirmat la 31 copii (94.1%,95CI-0.7-3.5), iar 4 (6.9%,95CI-5.7-9.22) din ei, au fost diagnosticați cu tipul II (forma intermediară). O parte din pacienții aflați la evidență în RM sunt încadrați în programele de tratament din România, 4 (2.1%) din ei au decedat, 4 (8.6%) revin periodic în secția de terapie intensivă pentru tratamentul complicațiilor bolii; 3 (8.6%) se află la îngrijiri paliative. **Concluzii.** În RM diagnosticarea SMA se face prin testare molecular-genetică în laboratorul de genetică moleculară umană din cadrul IMSP IMC. Deși, evoluția bolii este variabilă, toți copiii pot beneficia de tratament specific conform recomandărilor din ghidurile internaționale. Cu regret, din cauza costului crescut al preparatelor nu toți pacienții pot profita de această oportunitate. **Cuvinte-cheie:** amiotrofie spinală, hipotonie musculară, MLPA, genele *SMN1* și *SMN2*.

## Abstract: SPINAL MUSCULAR ATROPHY: THE DIAGNOSTIC APPROACH

**Introduction.** Spinal muscular atrophy (SMA), being a progressive neuromuscular disease, is transmitted in an autosomal-recessive manner and is the most common genetic disease leading to infant mortality. SMA is caused (95%) by the deletion of exon 7 of the *SMN1* gene. Loss of *SMN1* leads to reduced levels of SMN protein, inducing degeneration of motor neurons with progressive muscle weakness and atrophy. In the Republic of Moldova (RM), approximately 8.52±0.15 cases: 100,000 of the general population are attested. **Purpose of the work.** Clinical-therapeutic estimation of SMA in children in the RM, to improve knowledge of this subject. **Material and methods.** Clinical observation of 44 children suspected of SMA was performed. Statistical method applied SPSS. **Results.** The study was performed at the clinical base of IMSP IMC. All patients presented with muscle hypotonia, associated with hypo- or areflexia. In 35 of them, a homozygous deletion of the *SMN1* gene was confirmed (between the ages of 3 and 32 months).

Type I disease (Werdnig-Hoffmann disease) was confirmed in 31 children (94.1%, 95CI-0.7-3.5), and 4 (6.9%, 95CI-5.7-9.22) of them were diagnosed with type II (intermediate form). Some of the patients registered in the Republic of Moldova are included in treatment programs in Romania, 4 (2.1%) of them died, 4 (8.6%) periodically return to the intensive care unit for the treatment of disease complications; 3 (8.6%) are in palliative care. **Conclusions.** In the Republic of Moldova, SMA diagnosis is made through molecular-genetic testing in the human molecular genetics laboratory within the IMSP IMC. Although the evolution of the disease is variable, all children can benefit from specific treatment according to the recommendations in international guidelines. Unfortunately, due to the high cost of the preparations, not all patients can take advantage of this opportunity. **Keywords:** spinal amyotrophy, muscle hypotonia, MLPA, *SMN1/SMN2* genes.

## Introducere

Atrofiile musculare spinale (SMA) reprezintă a doua cea mai frecventă boală neuromusculară ereditară după distrofia musculară Duchenne, și a doua cauză de deces infantil la nivel mondial. Incidența SMA ajunge la 1 din 10.000 de nașteri în Statele Unite și până la 2 din 10.000 de nașteri pe an în

Franța [1]. Prevalența bolilor neuromusculare în Republica Moldova, determinate în studiul nostru este de 23,5 la 100.000 de locuitori. Dintre acestea, ponderea DMD/B este de 9,13 cazuri la 100.000 de locuitori; amiotrofie spinală (SMA) – 8,43 la 100.000 și neuropatii senzorial motorice ereditare (NSME) – 7,2 la 100.000 [2]. Astfel, SMA este a doua cea mai frecventă boală neuromusculară la copii, fără niciun tratament eficient până în prezent [1, 2]. SMA este o patologie monogenă, autosomal recesivă, care implică mutații la nivelul genei *SMN1/SMN2* pe cromozomul 5q, ce determină degenerarea *alfa* neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării, clinic caracterizată prin slăbiciune musculară simetrică, difuză, progresivă predominant proximală a extremităților ce afectează de asemenea musculatura axială, intercostală și bulbară, atrofie și areflexie. În această lucrare vom trece în revistă particularitățile evolutive și aspectele de diagnostic molecular-genetic ale SMA.

**Scopul lucrării.** Estimarea diagnostică și tratamentul SMA la copii în RM, pentru ameliorarea cunoașterii acestui subiect.

**Material și metode.** Într-un studiu observational am efectuat analiza unui lot de 44 de copii suspecți pentru SMA pentru a elucida metoda de diagnostic utilizată, tipul bolii, aspectul evolutiv al bolii și metoda de tratament aplicată. Estimarea molecular-genetică (prin MLPA) și diagnosticarea tipului bolii se efectuează la Laboratorul de Genetică Moleculară Umană și în secțiile clinice de diagnostic ale IMSP IMC.

**Rezultate.** Studiul a fost efectuat la baza clinică a IMSP IMC. Toți cei 44 de pacienți s-au prezentat cu hipotonie musculară, asociată cu hipo- sau areflexie. La 35 dintre copii a fost depistată o deleție homozigotă ex.7 sau ex. 8 a genei *SMN1*. Diagnosticul a fost confirmat între vârsta de 3 și 32 luni. Tipul I de boală (boala Werdnig-Hoffmann) s-a confirmat la 31 (94.1%, 95<sub>CI</sub>-0.7-3.5) de copii, iar 4 (6.9%, 95<sub>CI</sub>-5.7-9.22) din ei, au fost diagnosticați cu tipul II de boală (forma intermediară). S-a constatat că o parte dintre pacienții aflați la evidență în RM sunt incluși în programele de tratament din România. Astfel, 16 (45,71%) de copii care dețin cetățenie Română cu reședință în RM), primesc tratamentul oferit de diferite centre medicale din România, preparatele fiind decontate de către Casa de Asigurări din România. Dintre acești copii 4 (25%) din ei au primit tratament cu AVXS-101 (Zolgensma®) – metodă de terapie specifică genică, 6 (37,5%) de copii administrează zilnic Risdiplamul, iar la 6 (37,5%) administrează NUSINERSEN (Spinraza®). Cu regret, din deficit financiar sau lipsa cetățeniei Române restul copiilor rămân fără tratament specific țintit. Astfel, s-au înregistrat deja 4 decese printre copiii cu SMA. O parte dintre copii (nr. 4), revin periodic în secția de terapie intensivă pentru tratamentul complicațiilor bolii; în nr. 3 din ei se află la îngrijiri paliative. Toți pacienții beneficiază de terapie simptomatică și de recuperare în secțiile specializate, indiferent de metoda terapeutică genică aplicată.

**Discuții.** Studiile cu privire la prevalența SMA sunt în desfășurare. Cu toate acestea, studiile care au evaluat prevalența acestei boli sunt limitate din motive de diagnostic incert și prevalența crescută a fenotipurilor severe care se asociază cu o durată scurtă a vieții la acești pacienți, uneori deces precoce sau chiar prenatal. Prevalența generală a SMA este de 1/2 n.n. la 100.000 n.n. vii. În regiunile cu rate crescute de consangvinitate, incidența bolii poate fi mai ridicată [2].

SMA este o boală autozomal recesivă care afectează neuronii motori ai măduvei spinării dar și alte organe, cum ar fi inima, ficatul sau mușchii scheletici, ducând la atrofie musculară progresivă, hipotonie și slăbiciune musculară progresivă și moarte prin stop respirator la vârsta de 6 luni în cazurile cele mai severe, corespunzătoare tipului 1 al bolii 1 care reprezintă aproximativ 60% din cazurile de tip S.



Din unele surse se cunoaște că, gena responsabilă de SMA a fost identificată în a. 1995, se găsește pe cromozomul 5, fiind asociată cu supraviețuirea neuronilor motori (gena *SMN*). Totodată, două copii ale acestei gene sunt situate pe același cromozom, gena telomerică *SMN1* și gena centromeră *SMN2*. SMA este cauzată de afectarea homozigotă a genei *SMN1* în celule (deleția, conversia sau o mutație). Din aspect genic, este alterată producerea proteinei SMN, aceasta fiind în deficit. În plus, gena *SMN2* (trunchiată la exonul 7), nu compensează absența proteinei SMN în celule. Cu toate acestea, numărul de copii ale genei *SMN2* variază între pacienți, astfel, grație acestui mecanism poate fi controlată severitatea bolii. Exprimarea unei cantități variabile de niveluri scăzute de proteină SMN funcțională este asociată cu severitatea bolii [1, 2]. Cu privire la debutul SMA, acesta se poate manifesta de la naștere până la maturitate și crelează cu tipul bolii. Este caracteristic că, musculatura facială și cea oculară de obicei nu se afectează [3]. În general, severitatea manifestărilor clinice este invers proporțională cu numărul de copii gena *SMN2*. Totodată, gena *SMN2* poate avea efecte compensatorii doar parțial, în ceea ce privește pierderea gena *SMN1*. Ca rezultat, rezultă o deficiență, dar nu o depleție completă a proteinei SMN [3, 4]. Cu privire la abilitățile cognitive la pacienții cu SMA, acestea sunt normale sau dezvoltate peste medie. Este cunoscut faptul că, în mai mult de 95% din cazuri, SMA rezultă din pierderea *SMN1*, însă, este prezentă și retenția *SMN2*, indiferent de forma clinică a bolii. Au fost observate deleții în cromozomul 5q13, precum *SMN1*, *NAIP*, *SERF1A* și *GTF2H2A*, la toți pacienții cu SMA tipul I [4, 5]. Deasemenea, în urma unei analize efectuate în R. Moldova [6] au fost identificate mutațiile genei *SMN1* și cuantificate numărul copiilor genei *SMN2* la grupul de pacienți incluși în studiu, confirmând astfel prezența SMA și caracterizând pacienții din Republica Moldova pe tipuri de SMA. Totodată o asociere semnificativă între numărul de copii *SMN2* și tipul de SMA a fost demonstrată prin testul Chi-pătrat:  $\chi^2 = 12.62$ ,  $p = 0.005$ . Distribuția tipurilor de SMA nu este uniformă, majoritatea pacienților (77,4 %) corespund criteriilor de eligibilitate pentru terapie, astfel ar putea beneficia de tratamente modificatoare de boală, precum Nusinersen (Spinraza), în cazul unui diagnostic timpuriu și detaliat demonstrându-se astfel necesitatea aprobării și implementării acestui tip de terapie [6].

În mod clasic, SMA asociată cu mutații la nivelul cromozomului 5 sunt clasificate în felul următor:

- SMA de tipul 0 – forma prenatală;
- SMA de tipul I – boala Werdnig-Hoffmann sau SMA acută;
- SMA de tipul II – boala Dubowitz, numită și SMA cronică;
- SMA de tipul III – boala Kugelberg-Welander, denumită și SMA juvenilă;
- SMA de tipul IV – denumită SMA cu debut în adolescență sau la adulți (tabelul 1).

Forma congenitală a *SMA de tipul 0* (cu o singură copie din *SMN2*) debutează la naștere, prin slăbiciuni musculare severe, progresive și detresă respiratorie. Foarte precoce se dezvoltă patologii respiratorii severe curând, în primele șase luni de viață, acești copii decedează [4, 5].

Cea mai comună formă de *SMA* (50-60% din cazuri), este tipul I de boală (*Boala Werdnig-Hoffmann*), cu una sau două copii ale *SMN2* [5, 7]. Boala se manifestă timpuriu, în primele 6 luni de viață, cu slăbiciuni și hipotonie severe, abilități motorii slabe, areflexie, dificultăți de sugere/înghițire și de respirație. Acești copii decedează prematur (în primele 24 de luni de viață) [7]. Copiii afectați cu această formă de boală pot dobândi controlul capului și capacitatea de a se rostogoli, dar apoi își pierd aceste abilități înainte de vârsta de 6 luni [7, 8].

În tipul *SMA tipul II (Boala Dubowitz)*, se întâlnește în sub 30% din cazuri (cu trei copii ale gena *SMN2*). Acești pacienți manifestă de obicei deficiențe motorii după primele 6 luni de viață. Frecvent,

pacienții cu tipul II pot întârzia etapele motorii și, abilitățile motorii la ei au loc doar cu ajutor și susținere. Acești copii pot atinge capacitatea motorie de a se sprijini independent. Ei se pot sprijini, dar nu vor merge niciodată fără ajutor [3]. Pe lângă slăbiciunile musculare proximale progresive, lipsa tonusului muscular, tremorul mâinilor, lipsa reflexelor tendinoase profunde, la ei se dezvoltă scolioza și slăbiciunea musculară respiratorie progresivă, cu evoluție spre boală pulmonară restrictivă, și deces [3, 4].

Tipul III de SMA (*Boala Kugelberg Welanders, Wohlfart-Kugelberg-Welanders*) reprezintă aproximativ 10% din populația de pacienți cu SMA (cu trei sau patru copii ale gena *SMN2*). Semnele clinice apar după vârsta de 18 luni cu un deficit motor proximal, lent progresiv, iar picioarele sunt mai sever afectate decât brațele [7]. Această formă de boală poate fi împărțită în tipul III-a (cu debut înainte de trei ani) și tipul III-b (cu debut după vârsta de trei ani). Copiii, în general, ating progrese în achiziția reperelor motorii, inclusiv mersul independent, dar performanța acestora variază foarte mult [3].

Cea mai puțin comună formă de SMA – SMA tipul IV (<5% din cazuri), se prezintă cu între trei și cinci copii ale gena *SMN2*. Debută la vârsta adultă (>18 ani) și are o evoluție favorabilă [8].

Tabelul 1.

### Clasificarea SMA (în funcție de tip, severitate, vârsta la debut și genotip)

| Tip SMA     | Debut                 | Incidență | Funcție motorie                                 | Alte afecțiuni                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nr copii <i>SMN2</i> | Speranță la viață |
|-------------|-----------------------|-----------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| SMA tip 0   | Prenatal intra/uterin | <1%       | Incapacitatea de dezvoltare a reperelor motorii | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mișcări reduse intra/uterine</li> <li>• Slăbiciune neonatală severă și hipotonie severă</li> <li>• Areflexie</li> <li>• Diplegie facială</li> <li>• Contracturi articulare</li> <li>• Insuficiență respiratorie (IR) precoce</li> <li>• Defecte septale atriale</li> </ul> | 1                    | Zile-săptămâni    |
| SMA tip I   | <6 luni               | 60%       | Incapacitate de suport                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziția „broscuță,”</li> <li>• Fasciculații linguale</li> <li>• hipo-/areflexie</li> <li>• IR</li> <li>• deficiență de sugere/înghițire</li> </ul>                                                                                                                         | 1,2,3                | <2 ani            |
| SMA tip II  | 6-18 luni             | 25%       | Incapacitate la mers                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotonie</li> <li>• Hiporeflexie</li> <li>Scolioză (adolescent)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                | 2, 3, 4              | 20-40 ani         |
| SMA tip III | 1.5-10 ani            | 15%       | -                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor extremităților</li> <li>• Oboseala</li> <li>• Pierderea abilităților motorii</li> <li>• Pierderea reflexelor patelare</li> </ul>                                                                                                                                    | 3, 4, 5              | Normal            |
| SMA tip IV  | Adolescent-adult      |           | Toate funcțiile motorii îndeplinește            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slăbiciune musculară ușoară</li> <li>• Oboseală</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 | >4                   | Normal            |

Pentru a detecta absența exonului 7 al genei *SMN1*, sunt disponibile mai multe tipuri de teste AND (PCR-RFLP, qPCR, MLPA). Astfel de teste sunt utilizate pentru a diagnostica boala la pacienții suspecți la SMA. În general, determinarea exactă a numărului de copii ale genei *SMN2* este un lucru crucial, ceea ce permite estimarea eligibilității cu privire la tratament [10]. Deaceia sunt necesare tehnici avansate de diagnostic pentru a distinge *SMN1* de *SMN2* [11]. Metodologiile moleculare actuale folosite pentru diagnosticarea SMA prin detectarea deleției în gena *SMN1* și prin cuantificarea genelor *SMN1* și *SMN2*, respectiv, includ mai multe metode precum: polimorfismul conformației *single-strand*, polimorfismul lungimii fragmentului de restricție, în timpul real de reacție în lanț a polimerazei (RT-PCR), denaturarea cromatografiei lichide de înaltă performanță, amplificarea sondei de ligare multiplex (MLPA), PCR cantitativ (qPCR) și competitiv PCR, analiza topirii de înaltă rezoluție și analiza microbilor lichizi [11]. Mai recent, PCR digital a inițiat o creștere a aplicabilității metodei, fiind utilizat nu doar pentru a identifica SMA, dar și pentru a determina numărul de copii *SMN1* și *SMN2* [10]. Cu toate acestea, printre testele genetice aplicate pentru SMA, este testul cantitativ al *SMN1* și *SMN2* prin utilizarea MLPA sau a reacției cantitative în lanț a polimerazei (qPCR), care reprezintă standardul de aur al diagnosticului [11].

Cu privire la tratamentul SMA, actualmente au fost aprobate câteva terapii inovatoare cu implicare ținută în cursul terapeutic multidisciplinar recomandat pacienților cu SMA, printre care: oligonucleotida antisense NUSINERSEN (Spinraza), terapia de substituție genetică cu onasemnogene abeparvovec (Zolgesma) și modificatorul de îmbinare a moleculelor mici (Risdiplam) (tabelul 2). Terapiile recomandate au ca scop creșterea prezenței exonului 7 în transcriptele mature de ARNm pentru a spori producția de proteină SMN de lungime completă cu rol de îmbunătățire a duratei și calitatea vieții la sugari și copii cu SMA. Preparatele au fost studiate în mai multe studii clinice, care au arătat că raportul beneficiu-risc este favorabil pentru utilizarea lor pe termen lung [12, 13, 14].

Deoarece implicațiile acestor terapii inovatoare sunt pe tot parcursul vieții pacientului, sunt necesare diverse modalități de detectare și gestionare a caracteristicilor bolii modificate sub influența tratamentului. Toate cele trei tipuri de terapii au o eficiență mai mare atunci când sunt administrate până la apariția simptomelor sau cât mai devreme posibil la persoanele care deja au dezvoltat simptome. Uneori, simptomele precoc pot fi omise, deoarece sunt subtile, iar debutul bolii poate apărea loc *in utero*, mai ales în subtipurile severe de SMA. Astfel, în unele țări, se utilizează screeningul părinților/nou-născuților cu antecedente sugestive pentru SMA. Acest lucru permite diagnosticarea imediat după naștere a bolii și administrarea tratamentului precoc [15].

Deoarece SMA reprezintă o boală sistemică, cu etiologie genetică, acești pacienți necesită un management multidisciplinar, care include pe lângă tratamentul țință, și managementul patologiilor sistemului respirator, nutrițional/gastroenterologic, ortopedic și psihosocial [15, 16].

A fost studiată eficiența medicamentelor neuroprotectoare în SMA, care vizează prevenirea disfuncției neuronilor motori utilizate în alte maladii neurodegenerative precum boala Alzheimer sau Parkinson. A fost demonstrată ineficiența pentru evoluția SMA. Cu toate acestea, se sugerează că strategiile neuroprotective în combinație cu tratamentele genice ar putea maximiza beneficiile terapeutice la pacienții cu SMA [16].

Alte studii recomandă terapii care ar îmbunătăți disfuncția neuromusculară și capacitatea motorie prin direcționarea homeostaziei calciului în terminațiunile motorii în curs de dezvoltare. Acest tratament complementar, care vizează funcția joncțiunii neuromusculare, poate îmbunătăți abilitățile motorii și calitatea vieții copilului cu SMA [2, 17, 18, 19].

**Terapia genică aplicată în SMA.**

| <b>Terapia</b>                              | <b>Mecanism de acțiune</b>                                                                                          | <b>Administrare</b>                                                                  | <b>Reacții adverse</b>                    | <b>Vârsta administrării</b> | <b>Criterii de administrare</b>                                                                                |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evrysti (Risdiplam)</b>                  | Modificator de splicing al genei SMN2                                                                               | Oral, odată pe zi postprandial                                                       | Piurexie<br>Diaree Eruptii cutanate       | 22 luni                     | Pacienții confirmați cu SMA prin teste genetice                                                                |
| <b>Spinraza (Nusinersen)</b>                | Oligonucleoti d antisens, Modificator de splicing al genei SMN2                                                     | Intratecal, în zilele 0/14/28 și 63, apoi câte o doză de întreținere odată la 4 luni | Cefalee<br>Greață Vome<br>Dureri de spate | La naștere                  | Pacienții confirmați cu SMA prin teste genetice                                                                |
| <b>Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)</b> | Vector recombinant nereplicant pe bază de virus adeno-asociat serotip-9 (AAV9) care conține ADNc al genei SMN umane | Intravenos/ perfuzat lent, aproximativ o oră O singură dată în viață                 | Hepatotoxic                               | La naștere                  | Masa < 13.5kg<br>Pacienții cu SMA determinată de mutația bialelică în gena SMN1 presimptomatic sau simptomatic |

Afectarea funcției respiratorii este una din complicațiile cele mai severe ale SMA. În astfel de patologii, fluxurile de vârf ale tusei reduse, cresc riscul de complicații respiratorii, cum ar fi pneumonia sau atelectazia cronică. Ventilația Non-invazivă (BiPAP) este una din metodele care aplică o presiune pozitivă pentru a umple plămânii, apoi se trece rapid la o presiune negativă pentru a produce un debit expirator ridicat și a stimula tusea sau respirația, luând în vedere perturbarea musculaturii diafragmei, termen cunoscut sub denumirea „insuflație-exsuflație manuală” [17, 19].

Asfel, preparatele NUSINERSEN (Spinraza) și Risdiplam (EVRISDY) sunt concepute pentru a trata SMA cauzată de mutațiile genei *SMN1* la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN. Ambele preparate au fost aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului, aceste preparate reprezentând un tratament unic pentru acești pacienți. Metodele descrise de tratament se regăsesc în Protocolul Clinic Național Atrofia musculară Spinală nr. 402 din 05 Mai 2022. În plus, Risdiplamul (EVRISDY), medicament specific indicat în SMA, este înregistrat în RM și a fost inclus în Nomenclatorul de Stat de medicamente al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în februarie 2022, prețul fiind înregistrat în Catalogul Național de prețuri la Medicamente din data de 28.06.2024. Experiența multor țări argumentează eficiența și necesitatea ambelor preparate, NUSINERSEN (Spinraza) și Risdiplam (EVRISDY), cu indicații pentru tratamentul pacienților cu SMA.

**În concluzie**, SMA este o afecțiune neuromusculară cu origine genetică, care determină deficit muscular progresiv și afectare respiratorie, acestea punând viața în pericol și limitează speranța de viață și calitatea ei, ducând la dizabilități severe și la dependență completă de membrii familiei. Accesele de detresă respiratorie se dezvoltă adesea în SMA, ceea ce poate duce la moarte subită sau spitalizarea copilului în secțiile de terapie intensivă. Implementarea noilor tehnologii de diagnostic prenatal și

postnatal precoce a SMA este o oportunitate de viitor în acest domeniu dificil. Se depun numeroase eforturi pentru a defini biomarkerii SMA importanți pentru a evidenția mecanismele care stau la baza bolii, dar și pentru a detecta progresia bolii, permițând o sincronizare și o dozare mai eficientă și personalizată a terapiei pentru pacienții afectați. Progresul biologic major în terapiile moderne ale SMA a permis o creștere semnificativă a duratei de viață și a dus la o funcție motorie semnificativ mai bună la pacienții incluși în tratament. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung a acestor terapii.

## Bibliografie

1. Martine Barkats. Amyotrophie spinale infantile De la découverte du gène à la thérapie génique. SMA: from gene discovery to gene therapy. In: *Med Sci (Paris)*. 2020; 36: 137–140.
2. Sacară, V, 2019. Particularitățile molecular- genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova. În: *Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe biologice*, Universitatea de stat “Dimitrie Cantemir” CZU, 577(611.73), p. 478.
3. Fischer, M.J, Asselman, F.-L, Kruitwagen-van Reenen, et.al. Psychological well-being in adults with spinal muscular atrophy: The contribution of participation and psychological needs. In: *Disabil. Rehabil.* 2020, 42, 2262–2270.
4. Sari, D.M, Wijaya, L.C.G, Sitorus, W.D.R.et. al. Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: A systematic review. In: *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2022, 58, 140.
5. Rouzier, C, Chaussonnot, A, Paquis-Flucklinger, V. et.al. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). In: *Arch. Pediatr.* 2020, 27, 7S9–7S14.
6. Coliban I, Sacară V, Analysis of SMN2 gene in determination of spinal muscular atrophy (SMA) types among patients in the Republic of Moldova: a cohort study. In: *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2024, 30(3), p.33-38. ISSN: 2068-8040.
7. Ojala, K.S, Reedich, E.J, DiDonato, C.J, Meriney, S.D. et. al. Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. In: *Brain Sci.* 2021, 11.
8. Babić, M, Banović, M, Berečić, I, et al. Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy. In: *J. Clin. Med.* 2023, 12.
9. Brandt, M, Johannsen, L, Inhestern, L, et.al. Parents as informal caregivers of children and adolescents with spinal muscular atrophy: A systematic review of quantitative and qualitative data on the psychosocial situation, caregiver burden, and family needs. In: *Orphanet J. In: Rare Dis.* 2022, 17, 274.
10. Günther, R, Wurster, C.D, Cordts, I, Koch, J.C, et al. Patient-Reported Prevalence of Non-motor Symptoms Is Low in Adult Patients Suffering From 5q Spinal Muscular Atrophy. In: *Front. Neurol.* 2019, 10.
11. Belančić, A, Strbad, T, Kućan Štiglić, M, et.al. Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data. In: *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2839.
12. Dunaway Young, S, Montes, J, Glanzman, A.M, et al. Nusinersen Treatment of Children with Later- Onset Spinal Muscular Atrophy and Scoliosis Is Associated with Improvements or Stabilization of Motor Function. In: *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4901.
13. Sumarul caracteristicilor de produs Spinraza – EMA, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf)
14. Darras BT et al. Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-term Treatment With Nusinersen in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results From the SHINE Study. In: *American Academy of Neurology*. 2019, May 4–10, 2019. P1.6-063.
15. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. In: *Lancet Neurol.* 2020; 19(4):317-25.
16. Crawford, T.O, Swoboda, K.J, De Vivo, D.C, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5- year update of the NURTURE study. In: *Muscle Nerve.* 2023, 68, 157–170.
17. Schorling, D.C, Pechmann, A, Kirschner, J, et.al. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy–New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. In: *J. Neuromuscul. Dis.* 2020, 7, 1–13.
18. Zhong, Z.-J, Zheng, P.-M, Dou, H.-H, et.al. Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: A systematic review and meta-analysis. In: *Front. Pediatr.* 2023, 11, 1152318;
19. Stolte, B, Nonnemacher, M, Kizina, K, Bolz, S, et.al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: A safety analysis of laboratory parameters. In: *J. Neurol.* 2021, 268, 4667–4679.
20. Bani, M, Russo, S, Raggi G, et al. Parents’experience of the communication process of positivity at newborn screening for metabolic diseases: A qualitative study. In: *Child. Care. Health Dev.* 2023.



# PREVALENȚA UNOR MUTAȚII ÎN GENA TP53 LA PACIENȚII CU CARCINOM SCUAMOS DE CAP-GÂT DIN REPUBLICA MOLDOVA

Popa Cristina<sup>1,2</sup>, Stratan Valentina<sup>1</sup>, Sprincean Mariana<sup>2,3</sup>, Țuțuianu Valeri<sup>1</sup>,  
Novac Mihail<sup>1</sup>, Balan Veronica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

<sup>3</sup> Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

## Rezumat:

**Introducere.** Carcinomul de cap-gât (HNC) este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer din Republica Moldova, în 2022 fiind înregistrate 992 cazuri noi și 614 decese, 90% din numărul cazurilor fiind atribuite carcinomului scuamos de cap-gât (HNSCC). HNSCC se caracterizează printr-o varietate de mutații genetice care promovează dezvoltarea și progresia sa. Proteina p53 codificată de gena TP53, o proteină supresoare tumorală, reglează expresia genelor implicate în stoparea ciclului celular, apoptoza, repararea ADN-ului. Mutațiile TP53 sunt asociate cu durata scurtă de supraviețuire și rezistența tumorii la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC. **Scopul lucrării.** Scopul studiului a fost testarea și analiza a 3 mutații în gena TP53 la pacienții cu HNSCC din Republica Moldova. **Material și Metode.** ADN-ul a fost extras cu ajutorul kit-urilor comerciale GeneJET DNA Purification Kit pentru sânge / țesut tumoral proaspăt și GeneJET FFPE DNA Purification Kit pentru țesut inclus în parafină. Mutațiile în gena TP53: c.524G>A, c.818G>A, c.817C>T au fost evaluate prin probe specifice TaqMan, pe baza tehnologiei castPCR în 119 probe de țesut tumoral

proaspăt și sânge integru recoltate de la pacienții diagnosticați primar cu HNSCC. Ulterior datele colectate au fost analizate prin metoda statistică descriptivă. **Rezultate.** Prevalența mutațiilor TP53 în grupul nostru de studiu a constituit 32,77% (39/119) dintre care 25,21% (30/119) au fost pozitive pentru o singură mutație, iar 7,56% (9/119) au prezentat mutații duble. Dintre acestea, 19,33% din probele biologice au fost pozitive pentru mutația c.524G>A, iar 13,45% pentru mutația c.818G>A. Mutația c.817C>T nu a fost detectată în nici o probă. În plus, dintre pacienții testați pozitiv, 3 (2,52%) au fost identificați cu mutația germinală: unul pozitiv pentru c.524G>A și doi pentru mutația c.818G>A în gena TP53. **Concluzii.** Prevalența mutațiilor TP53 testate a constituit 32,77%. Prezența acestor mutații la un număr mare de pacienți ar putea servi drept un potențial biomarker de evaluare sau stratificare pentru prognostic și un predictor al răspunsului clinic la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC. **Cuvinte cheie:** mutații, TP53, carcinom cu celule scuamoase de cap și gât.

## Summary: PREVALENCE OF SOME MUTATIONS IN THE TP53 GENE IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**Introduction.** Head and neck cancer (HNC) is one of the most common types of cancer in the Republic of Moldova, with 992 new cases and 614 deaths reported in 2022, 90% of which were attributed to head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). HNSCC is characterized by a variety of genetic mutations that promote its development and progression. The TP53 gene encodes p53 protein, a tumor suppressor protein that regulates the expression of genes involved in cell cycle arrest, apoptosis, DNA repair. TP53 mutations are associated with short survival duration and tumor resistance to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with HNSCC. **The aim.** The aim of the study was to test and analyze 3 TP53 mutations in patients with HNSCC from the Republic of Moldova. **Material and Methods.** DNA was extracted using the commercial GeneJET DNA Purification Kit for blood / fresh tumor tissue and GeneJET FFPE DNA Purification Kit for FFPE tissue. Mutations in the TP53 gene: c.524G>A, c.818G>A, c.817C>T were evaluated by specific TaqMan probes, based on castPCR technology in 119 fresh tumor tissue

and whole blood samples collected from patients primarily diagnosed with HNSCC. Subsequently, the collected data were analyzed by descriptive statistical method. **Results.** The prevalence of TP53 mutations in our study group was 32.77% (39/119) of which 25.21% (30/119) were positive for a single mutation, while 7.56% (9/119) exhibited double mutations. Among these, 19.33% of the biological samples were positive for the c.524G>A mutation, and 13.45% for the c.818G>A mutation. Additionally, among the patients who tested positive, 3 (2.52%) were identified with germline mutation: one positive for c.524G>A and two for c.818G>A in the TP53 gene. **Conclusions.** The prevalence of TP53 mutations tested was 32.77%. The presence of these mutations in a significant number of patients may serve as a potential biomarker for evaluation or stratification for prognosis and a predictor of clinical response to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with HNSCC. **Key words:** head and neck squamous cell carcinoma, mutation, TP53.



**Introducere.** Unele dintre cele mai întâlnite forme de tumori în Republica Moldova sunt cele din regiunea cap-gât, iar 90% din acestea sunt forme histologice cu celule scuamoase(CSC). Conform Global Cancer Observatory, la nivel mondial, în 2022, au fost înregistrate

947.211 de cazuri noi de carcinom de cap și gât (HNC) și 482.025 decese, 90% din numărul cazurilor fiind atribuite carcinomului scuamos de cap-gât (HNSCC). În Republica Moldova, conform acelorași date, în 2022 au fost diagnosticate 992 de cazuri cu HNC și au fost înregistrate 614 de decese.[2]

HNSCC este o afecțiune complexă, influențată de diverși factori genetici și imunologici, care promovează dezvoltarea și progresia sa.[1]

Mutațiile spontane în anumite gene care controlează ciclul celular și repararea ADN-ului (cum ar fi gena TP53) pot crește riscul de HNSCC. Mutațiile în gena TP53 joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia acestei tumori. Gena TP53 codifică proteina p53, având un rol crucial în reglarea ciclului celular, repararea ADN-ului și inducerea apoptozei în cazul deteriorării ADN-ului.[7][9]

Mutațiile în TP53 sunt printre cele mai frecvente alterări genetice în HNSCC, fiind prezente în aproximativ 50-70% din cazuri. Aceste mutații sunt mai comune în HNSCC asociate cu fumatul și consumul de alcool și mai puțin frecvente în cazurile asociate cu infecția cu HPV. Mutațiile TP53 în HNSCC pot include mutații punctiforme, indel-uri și variații ale numărului de copii (CNV). Cele mai multe fiind cele punctiforme, care conduc la schimbarea secvenței aminoacizilor în proteina p53, afectând astfel funcția acesteia. Mutațiile TP53 pot duce la pierderea funcției de supresor tumoral a p53, ceea ce permite celulelor tumorale să evite apoptoza și să prolifereze necontrolat.[5][6][10]

**Scopul lucrării.** Scopul studiului a fost testarea și analiza a 3 mutații în gena *TP53*, la pacienții cu HNSCC din Republica Moldova.

**Material și Metode.** Variantele genetice din gena TP53 le-am analizat atât pe țesutul tumoral (în cazurile când nu era disponibil țesutul tumoral proaspăt au fost testate pe țesut FFPE) cât și pe sânge venos pentru stabilirea sursei acestora (a liniei somatice sau germinale).

Au fost analizate 119 probe de țesut tumoral proaspăt și sânge, recoltate de la pacienții diagnosticați primar cu HNSCC.

ADN-ul genomic (gDNA) a fost extras folosind GeneJET DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) pentru sânge / țesut tumoral proaspăt și GeneJET FFPE DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) pentru țesuturi incluse în parafină, conform instrucțiunilor producătorului. Cantitatea de ADN a fost evaluată utilizând spectrofotometrul NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific).

AND-ul izolat au fost analizate prin Cast-PCR folosind sondele c.524G>A (p.Arg175His), c.818G>A(p.Arg273His), c.817C>T (p.Arg273Cys). Mixurile au fost preparate conform recomandărilor producătorului (Thermo Fisher Scientific) și distribuite într-o placă cu 96 de godeuri. S-au adăugat 2 ng de ADN a pacienților în fiecare godeu. Reacția a fost efectuată cu ajutorul unui sistem de detectare a mutațiilor 7500 Real Time PCR System. Condițiile PCR au cuprins o etapă inițială de denaturare de 10 minute la 95 °C, urmată de 5 cicluri de denaturare de 15 secunde la 95 °C și o extensie de un minut la 58 °C. Aceasta a fost urmată de 40 de cicluri de denaturare de 15 sec la 92°C și de un minut de extindere la 60°C. Datele în timp real au fost colectate în timpul ultimelor 40 de cicluri de amplificare și analizate.

Pentru analiza datelor a fost folosită metoda statistică descriptivă, pentru a organiza, sumariza și descrie caracteristicile principale ale setului de date obținut. Tehnica folosită este reprezentarea grafică, și anume diagrama de tip bară: utilizată pentru a reprezenta frecvența valorilor în categorii distincte.

**Rezultate.** Prevalența mutațiilor TP53 în grupul nostru de studiu a fost de 32,77% (39/119). Analizând tipurile de mutații, 19,33% (23/119) dintre probele biologice au fost pozitive pentru mutația

c.524G>A, iar 13,45% (16/119) pentru mutația c.818G>A, însă mutația c.817C>T nu a fost detectată la niciuna dintre probele analizate (Figura 1).

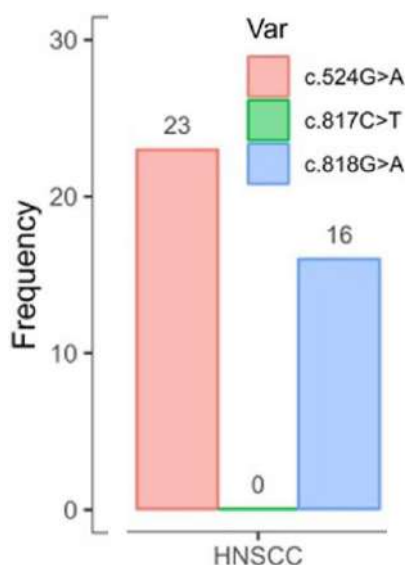


Figura 1. Numărul mutațiilor TP53 pozitive

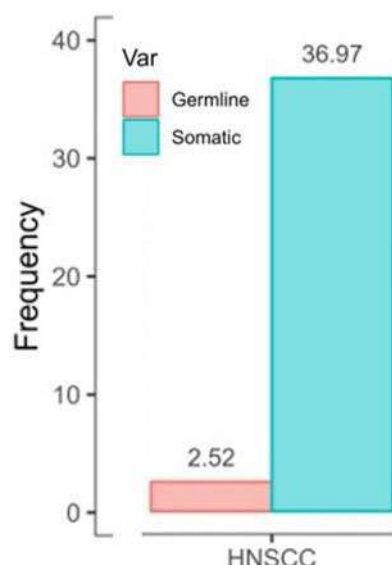


Figura 2. Frecvența (%) mutațiilor TP53 germinale și somatice

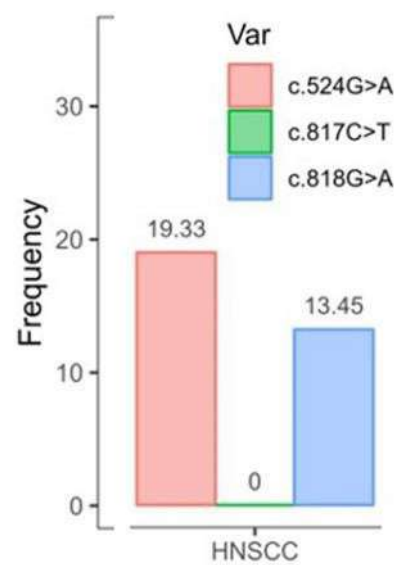


Figura 3. Frecvența (%) mutațiilor TP53

În ceea ce privește distribuția mutațiilor, 25,21% dintre pacienți (30/119) au prezentat o singură mutație, în timp ce 7,56% (9/119) au fost testați pozitiv pentru mutații duble. Dintre mutațiile identificate, 19,33% dintre pacienți au fost pozitivi pentru mutația c.524G>A, iar 13,45% pentru mutația c.818G>A. (Figura 3). De asemenea, dintre pacienții testați pozitiv pentru mutații, 3 pacienți (2,52%) au fost identificați cu mutația germlinală: unul dintre aceștia fiind pozitiv pentru c.524G>A și doi pentru mutația c.818G>A (Figura 2).

**Discuții.** Analiza mutațiilor TP53 poate oferi informații suplimentare despre comportamentul tumorii și riscul de recidivă sau de metastazare. Tumorile cu mutații TP53 sunt, în general, mai agresive și pot avea un prognostic mai rău, mai ales în absența unui tratament adecvat. Testarea mutațiilor TP53 poate contribui la stabilirea celor mai potrivite strategii terapeutice. Pacienții cu mutații în gena TP53 pot beneficia de regimuri terapeutice care vizează restaurarea funcției p53 sau de terapii țintite specifice. [7]

În cazul pacienților cu un istoric familial de cancer sau cu factori de risc majori, testarea TP53 poate ajuta la identificarea unor predispoziții genetice care pot fi monitorizate pentru detectarea precoce a cancerului.

La unele cazuri de HNSCC au fost identificate mutații TP53 pe lina germlinală 2,52%, ceea ce denotă diagnosticul de Sindrom Li-Fraumeni (LFS). Persoanele cu LFS au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta diverse tipuri de cancer pe parcursul vieții, de obicei la o vârstă fragedă.

Gena TP53 joacă un rol central în patologia Sindromului Li-Fraumeni, iar testarea genetică este esențială pentru diagnosticarea timpurie, managementul cancerului și prevenirea apariției tumorilor multiple la persoanele afectate.[8]

**Concluzii.** Prezența acestor mutații la un număr mare de pacienți ar putea reprezenta un potențial biomarker de evaluare sau stratificare pentru prognostic și un predictor al răspunsului clinic la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC.

## Bibliografie

1. Basyuni S, Nugent G, Ferro A, et al Value of p53 sequencing in the prognostication of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1):20776. doi: 10.1038/s41598-022-25291-2. PMID: 36456616; PMCID: PMC9715723;
2. Bray F et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians* 74, 229-263, <https://doi.org/10.3322/caac.21834>(2024);
3. Kordbacheh F, Farah CS. Current and Emerging Molecular Therapies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 30;13(21):5471. doi: 10.3390/cancers13215471. PMID: 34771633; PMCID: PMC8582411;
4. Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jan 16;8(1):31. doi: 10.1038/s41392-022-01297-0. PMID: 36646686; PMCID: PMC9842704;
5. Pifer PM, Yang L, Kumar M, et al. FAK Drives Resistance to Therapy in HPV-Negative Head and Neck Cancer in a p53-Dependent Manner. *Clin Cancer Res.* 2024 Jan 5;30(1):187-197. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0964. PMID: 37819945; PMCID: PMC10767302;
6. Sacconi A, Muti P, et al. Immunosignatures associated with TP53 status and co-mutations classify prognostically head and neck cancer patients. *Mol Cancer.* 2023 Nov 30;22(1):192. doi: 10.1186/s12943-023-01905-9. PMID: 38031025; PMCID: PMC10687972;
7. Wei M, Zhi J, Li L, Wang W. Predicting therapeutic responses in head and neck squamous cell carcinoma from TP53 mutation detected by cell-free DNA. *Transl Cancer Res.* 2023 Dec 31;12(12):3604-3617. doi: 10.21037/tcr-23-878. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38197078; PMCID: PMC10774070;
8. Aedma SK, Kasi A. Li-Fraumeni Syndrome. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/>
9. STRATAN, Valentina, NOVAC, M, ȚUȚUIANU, Valeriu, POPA, Cristina, ȘÎTNIC, Victor, BÎLBA, Valeriu, EFTODII, Victor, ZATÎC, Anatolii, CLIPCA, Adrian, DOLGANIUC, Nicolae. Analiza comparativă a prevalenței unor mutații TP53 la pacienți cu carcinom scuamos de plămân, esofag, piele și cap-gât din Republica Moldova. In: *CONFER 2023*, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 405-407. ISSN 2344-5270.
10. STRATAN, Valentina, TSUTSUYANU, V, ȘÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, CLIPCA, Adrian, SCLIFOS (POPA), Ina, MONASTÎRSCAIA, Anastasia, TROHIN, Victoria, SPRINCEAN, Mariana. Molecular and clinical aspects of HNSCC in the Republic of Moldova. In: *Revista Română de Medicină de Laborator* , 2023, vol. 31, pp. 285-290. ISSN 1841- 6624. DOI: <https://doi.org/10.2478/rlm-2023-0026>

# PARTICULARITĂȚI CLINICO-GENETICE ÎN SINDROMUL GENELOR CONTIGUE TSC2-PKD1

Racoviță Stela<sup>1,5</sup>, Hadjiu Svetlana<sup>1,3,4</sup>, Sprincean Mariana<sup>1,3,4</sup>, Chesov Elena<sup>1,5</sup>,  
Racoviță Vasile<sup>1,7</sup>, Babici Ramona G.<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România

<sup>3</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>4</sup> Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală din cadrul Centrului de sănătate a creierului,  
USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>5</sup> Laboratorul de Genetică din cadrul Centrului de medicină personalizată, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>6</sup> Clinica de Nefrologie, Centrul de Dializă și Transplant Renal,  
Spitalul Universitar „C.I. Parhon”, Iași, România

<sup>7</sup> Spitalul Clinic Militar Central, Chișinău Republica Moldova

## Rezumat:

**Introducere:** Scleroza tuberoasă (TSC) este o afecțiune genetică cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutații în genele TSC1 sau TSC2. Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) apare ca urmare a mutațiilor în genele PKD1 sau PKD2. Este de remarcă faptul că gena TSC2 este situată imediat lângă PKD1, iar delețiile heterozigote extinse care afectează ambele gene pot duce la sindromul de contiguitate TSC2/PKD1 (PKDTS), conducând la afectări multisistemice severe. **Scopul studiului:** Acest studiu sintetizează particularitățile clinico-genetice ale pacienților cu sindromul deleției genelor contigue TSC2-PKD1, pe baza literaturii de specialitate, cu scopul de a evidenția manifestările clinice, mecanismele genetice și corelațiile fenotip-genotip. Material și metode: A fost realizată o cercetare în baza de date PubMed, utilizând termeni de căutare precum „TSC2”, „PKD1”, „TSC2- PKD1 contiguous gene deletion syndrome” și „genetică”. Studiile selectate au fost analizate pentru calitatea dovezilor clinice, fenotipurile pacienților și datele genetice raportate. **Rezultate:** Pacienții afectați

prezintă un spectru larg de simptome, incluzând: renale: polichistoză renală bilaterală severă cu progresie rapidă către insuficiență renală cronică; neurologice: tubere corticale, noduli subependimari și epilepsie; cutanate: angiofibroame faciale și pete hipocrome; cardiovasculare: rhabdomioame cardiace diagnosticate prenatal; hepatice: chisturi hepatice și hipertensiune arterială. Delețiile genetice, confirmate prin tehnici moleculare (MLPA, NGS, microrețele etc.), includ exonii specifici ale genelor TSC2 și PKD1, influențând severitatea manifestărilor clinice. În majoritatea cazurilor, mutațiile sunt de novo, rareori fiind asociate cu mozaicism germinal. **Concluzii:** Sindromul deleției genelor contigue TSC2-PKD1 necesită o abordare diagnostică multidisciplinară, care să includă investigații genetice și monitorizare clinică riguroasă. Înțelegerea corelațiilor genotip-fenotip contribuie la îmbunătățirea managementului pacienților și dezvoltarea unor terapii personalizate. **Cuvinte cheie:** scleroza tuberoasă, polichistoză renală, gene, ADPKD, genotip-fenotip, sindrom TSC2-PKD1, diagnostic genetic.

## Summary: CLINICAL-GENETIC PARTICULARITIES IN THE TSC2-PKD1 CONTIGUOUS GENE SYNDROME

**Introduction:** Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder with an autosomal dominant inheritance pattern, caused by mutations in the *TSC1* or *TSC2* genes. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) arises from mutations in either the *PKD1* or *PKD2* genes. Notably, the *TSC2* gene is located directly adjacent to *PKD1*, and large heterozygous deletions spanning both genes can lead to the TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome (PKDTS).

**Objective:** This study synthesizes the clinical and genetic features of patients with TSC2-PKD1 contiguous gene deletion syndrome based on the specialized literature, aiming to highlight clinical manifestations, genetic mechanisms, and genotype-phenotype correlations.

**Methods:** A literature search was conducted in the PubMed database using terms such as “TSC2,” “PKD1,” “TSC2-PKD1 contiguous gene deletion syndrome,” and

“genetics.” Selected studies were analyzed for the quality of clinical evidence, patient phenotypes, and reported genetic data.

**Results:** Affected patients present a wide spectrum of symptoms, including: renal: severe bilateral polycystic kidney disease with rapid progression to chronic renal failure; neurological: cortical tubers, subependymal nodules, and epilepsy; dermatological: facial angiofibromas and hypopigmented spots; cardiovascular: Prenatally diagnosed cardiac rhabdomyomas; hepatic: liver cysts and hypertension. Genetic deletions, confirmed through molecular techniques (MLPA, NGS, microarrays, etc.), involve specific exons of the *TSC2* and *PKD1* genes, influencing the severity of clinical manifestations. In most cases, mutations are de novo, with germline mosaicism rarely being associated.

**Conclusions:** The contiguous gene deletion syndrome TSC2-PKD1 requires a multidisciplinary diagnostic approach, including genetic investigations and rigorous clinical monitoring. Understanding the genotype-phenotype correlations contributes to improving patient

management and the development of personalized therapies.

**Keywords:** tuberous sclerosis, polycystic kidney disease, genes, genotype-phenotype, TSC2-PKD1 syndrome, genetic diagnosis

## Introducere

Sindromul genelor contigue care implică PKD1 și TSC2 este o tulburare genetică rară cauzată de o deleție care afectează simultan genele PKD1 și TSC2, situate în apropiere pe brațul scurt al cromozomului 16 (16p13.3). Această deleție combinată determină manifestări clinice caracteristice atât bolii polichistice renale autosomal dominante (ADPKD) asociată cu gena PKD1, cât și sclerozei tuberoase (TSC) asociată cu gena TSC2. Sindromul este cunoscut și sub denumirea de sindromul deleției genelor contigue TSC2-PKD1 (PKDTS).

Complexul sclerozei tuberoase (TSC, OMIM #191100 și #613254) este o afecțiune genetică autosomal dominantă rară, cu o incidență estimată între 1 la 6.000 și 1 la 11.000 de nașteri. TSC este un sindrom neurocutanat care poate apărea la orice vârstă și poate afecta multiple sisteme de organe. TSC este caracterizată prin dezvoltarea unor leziuni hamartomatoase (creșteri benigne anormale ale țesuturilor) în diferite sisteme ale corpului. Epilepsia, retardul mintal, manifestările cutanate distinctive, hamartomul intracerebral, angiomiolipomul renal și limfangioleiomiomatoza pulmonară se numără printre principalele caracteristici clinice ale TSC. Manifestările renale frecvente ale TSC includ angiomiolipomi (85,4%), chisturi (44,8%) și carcinoame cu celule renale (4,2%). Această boală este cauzată de mutații la nivelul a două gene majore: TSC1 și TSC2, care codifică proteine implicate în reglarea creșterii celulare și a supraviețuirii celulare. Deși TSC prezintă moștenire dominantă, 60-70% dintre pacienți sunt cazuri sporadice datorate mutației de novo. În absența unei funcții corecte a acestor gene, celulele se pot multiplica necontrolat, ceea ce duce la formarea de tumori benigne în creier, piele, inimă, plămâni, rinichi și ficat [1] [2] [3] [4] [5].

Boala polichistică renală autosomal dominantă (ADPKD, OMIM#173900) este cea mai frecventă afecțiune genetică care afectează între 1 la 600 și 1 la 1000 de născuți vii. ADPKD este o boală caracterizată prin apariția progresivă a chisturilor renale bilaterale, care poate fi asociată și cu chisturi hepatice și anevrisme intracraniene. Aceasta duce la acumularea de chisturi în diverse organe, anomalii cardiovasculare, hernii abdominale și alte fenotipuri. Vârsta la care apar manifestările clinice, cum ar fi insuficiența renală sau hipertensiunea arterială, variază. De obicei, funcția renală rămâne intactă până în al treilea sau al patrulea deceniu de viață al pacienților, însă vârsta exactă la care apar chisturile renale nu este cunoscută. Debutul timpuriu al simptomelor reprezintă un factor de risc pentru progresia bolii renale, dar copiii care prezintă boala în primul sau al doilea an de viață nu progresează de obicei rapid către insuficiență renală în stadiu terminal.

ADPKD este o boală genetică heterogenă, cele mai frecvente gene identificate până în prezent, PKD1 și PKD2. Mutațiile genei PKD1 au fost identificate în aproximativ 85% dintre pacienți, iar 2-3% dintre mutațiile PKD1 sunt deleții mari care implică unul sau mai mulți exoni [6] [7] [5].

Sindromul deleției genelor contigue **TSC2-PKD1** (OMIM #600273) a fost identificat și descris pentru prima dată de Brook-Carter și colaboratorii săi în anul 1994, la pacienți cu scleroză tuberoasă (TSC) ce prezentau o formă severă de polichistoză renală infantilă. Această afecțiune apare din cauza afectării simultane a genelor **TSC2** și **PKD1**. Descoperirea a subliniat faptul că simptomele renale sunt



mult mai severe în cazul sindromului **TSC2-PKD1**. Rolul genelor **PKD1** și **TSC2** în acest sindrom a fost clarificat de cercetători care au studiat pacienți ce prezentau atât simptome specifice **ADPKD**, cât și ale **TSC**, confirmând implicarea unei deleții cromozomiale care afectează aceste două locusuri genetice [5] [8].

**Incidență:** Sindromul genelor contigue PKD1 și TSC2 este extrem de rar, cu o incidență estimată la aproximativ 1 caz la un milion de persoane. Datorită rarității sale, datele epidemiologice sunt limitate, iar diagnosticul poate fi adesea întârziat. Raritatea acestei afecțiuni poate duce, de asemenea, la subdiagnosticare în cazul populațiilor insuficient studiate sau fără acces la teste genetice avansate [9].

**Scopul:** Studiarea particularităților clinico-genetice la pacienții cu Sindromul deleției genelor contigue TSC2-PKD1 în cadrul analizei literaturii de specialitate, s-a urmărit identificarea caracteristicilor clinice dominante, a modificărilor genetice specifice și a corelațiilor dintre fenotip și genotip la pacienții diagnosticați cu acest sindrom.

**Materiale și metode:** A fost efectuată o cercetare a surselor bibliografice în literatură din PubMed a publicațiilor în limba engleză, folosind termeni de căutare legați de „PKD1”; „TSC2”;

„ADPKD”; „TSC2- PKD1”; „TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome”; în combinație cu cuvântul „genetics”. Au fost selectate 15 studii relevante care investighează relația dintre aceste gene și sindroamele asociate, cu un accent pe cercetările genetice și studiile clinice relevante pentru manifestările clinico-genetice. De asemenea, au fost analizate câteva cazuri mai deosebite pentru o înțelegere aprofundată a variabilității fenotipice

### **Mecanism genetic și patogenie**

Caracteristici ale genei PKD1 (Polycystic Kidney Disease 1): Gena PKD1 este situată pe cromozomul 16 (în regiunea 16p13.3). Aceasta conține aproximativ 46 exoni și codifică o proteină membranară integrală de 4303 aminoacizi cu 11 domenii transmembranare și o masă moleculară estimată de 460 kDa, numită policistina 1. Policistina 1 este o proteină membranară transmembranară care joacă un rol important în formarea și menținerea structurii normale a tuburilor renale. De asemenea, policistina 1 este implicată în semnalizarea celulară, interacționând cu alte proteine pentru care reglează procesele de creștere și dezvoltare ale celulelor tubulare renale. Proteina se află pe suprafața celulelor epiteliale din tuburile renale și este implicată în formarea și reglarea structurilor renale. Funcția corectă a acestei proteine este esențială pentru a preveni creșterea excesivă a chisturilor în rinichi [6].

Mecanismul de apariție a chisturilor renali: Consecințele mutațiilor din gena PKD1 duc la un proces patologic în care celulele tubulare renale se împart anormal, formând chisturi pline cu lichid. Aceste chisturi pot crește în dimensiuni și număr, având un impact negativ asupra funcției renale pe măsură ce boala progresează. Chisturile renale cauzate de PKD1 se formează de obicei în adolescență sau în prima parte a vieții adulte, iar boala progresează lent, afectând funcția renală pe măsură ce chisturile se dezvoltă [10].

Impactul genetic și modul de moștenire: PKD1 este o genă autozomal dominantă, ceea ce înseamnă că o singură copie a genei afectate este suficientă pentru a dezvolta boala. Persoanele care moștenesc o copie mutată a PKD1 vor dezvolta ADPKD, iar riscul de a transmite boala urmașilor este de 50%. Mutațiile genei PKD1 tind să aibă un debut mai devreme și o formă mai severă de polichistoză renală comparativ cu mutațiile din gene PKD2 [7].

Caracteristici ale Genei *TSC2* (*TSC complex subunit 2*): Gena TSC2 este o genă supresoare de tumori formată din 42 de exoni, dintre care 41 codifică tuberina, o proteină cu o greutate moleculară de 180 kDa, ce acționează ca un inhibitor al creșterii celulare. Tuberina interacționează cu hamartina, produsă de

gena TSC1 pentru a forma complexul proteic TSC care funcționează în controlul creșterii celulare prin inhibarea căii mTOR (mammalian target of rapamycin). Mutațiile în TSC2 determină scleroza tuberoasă, caracterizată prin apariția de tumori benigne în multiple organe și limfangioleiomiomatoza [4].

Deleția combinată a PKD1 și TSC2 rezultă în disfuncții cumulative, care afectează rinichii, pielea, sistemul nervos central și alte organe. Mecanismele moleculare implicate includ disfuncția semnalizării celulare, proliferarea celulară excesivă și formarea de structuri chistice în organele afectate.

### **Cazuri clinice din literatură:**

Sindromul deleției genelor contigue TSC2-PKD1 este o afecțiune rară, iar raportările din literatura de specialitate sunt limitate. Totuși, au fost descrise câteva cazuri clinice care ajută la înțelegerea manifestărilor clinico-genetice ale acestui sindrom.

Cazul unui pacient cu debut precoce de polichistoză renală și manifestări tipice de scleroză tuberoasă: Un studiu din 1996 a descris un pacient cu polichistoză renală severă infantilă asociată cu scleroză tuberoasă. Pacientul a prezentat manifestări clasice de TSC, inclusiv angiofibroame faciale, noduli subcutanați și epilepsie, dar și polichistoză renală bilaterală severă, care a progresat rapid. Investigațiile genetice au confirmat o deleție în regiunea contiguă TSC2-PKD1, rezultând astfel în afectarea ambelor gene și o manifestare mult mai gravă a simptomelor renale [11].

Cazul unui pacient pediatric cu scleroză tuberoasă și polichistoză renală: Cazul descrie o fetiță de 6 ani, fără antecedente personale sau familiale relevante, care a fost diagnosticată cu scleroză tuberoasă și polichistoză renală. La naștere, a fost diagnosticată o tumoră cardiacă intrauterină. La vârsta de 4 luni, a dezvoltat hipertensiune arterială și leziuni hipochrome pe piele. La 3 ani, a apărut un angiofibrom facial și fetița a început tratament pentru controlul tensiunii arteriale. La vârsta de 6 ani, s-a efectuat un test genetic care a identificat o deleție a exoanelor 30-41 ale genei TSC2 și o copie completă a genei PKD1, ceea ce a dus la diagnosticul de sindrom de deleție a genelor contigue TSC2/PKD1. În urma analizei genetice, s-a confirmat că părinții și sora nu prezintă aceleași modificări, excluzând astfel posibilitatea unui mozaicism germinal [12].

Cazul unui pacient cu insuficiență renală cronică și leziuni cerebrale: Într-un alt caz, un pacient diagnosticat cu scleroză tuberoasă și polichistoză renală a dezvoltat insuficiență renală cronică la vârsta de 15 ani. Acesta a avut o deleție genetică care afecta atât TSC2 cât și PKD1. Pe lângă chisturile renale, pacientul a prezentat și leziuni cerebrale tipice pentru TSC (tubere și subependimom) și anevrisme intracraniene, confirmând implicarea celor două gene și a deleției lor cromozomiale. Progresia rapidă a insuficienței renale a fost o caracteristică a acestui caz.

Cazul unui pacient cu debut precoce și chisturi hepatice: Un alt pacient diagnosticat cu TSC a prezentat simptome clinice de ADPKD și a fost descoperit că avea o deleție TSC2-PKD1. La o vârstă fragedă (2 ani), copilul a început să dezvolte chisturi renale mari și chisturi hepatice. Diagnosticul genetic a fost realizat prin FISH, confirmând prezența deleției genelor TSC2 și PKD1. De asemenea, copilul a prezentat manifestări cutanate și neurologice tipice pentru TSC, inclusiv angiofibroame și episoade de epilepsie. Chiar dacă polichistoză renală era severă, progresia bolii renale nu a fost rapidă în acest caz, iar pacientul a necesitat monitorizare constantă a funcției renale și a dezvoltării neurocognitive [13].

Cazul unui pacient cu chisturi renale și afecțiuni hepatice severe: Un alt studiu a descris un pacient cu forme severe de ADPKD și TSC asociate, care a prezentat chisturi renale mari, progresive și leziuni hepatice semnificative. În acest caz, diagnosticarea genetică a fost realizată prin qPCR, care a evidențiat o deleție extinsă care afecta regiunile TSC2 și PKD1. Pacientul a dezvoltat hipertensiune arterială și

insuficiență renală progresivă, având și simptome de scleroză tuberoasă, cum ar fi angiofibromuri și episoade de convulsii [13].

Cazuri clinice ce au prezentat leziuni renale: Alte cazuri descrise ce au prezentat descrieri detaliate ale leziunilor renale la adulți cu sindrom de contiguitate TSC2/PKD1 confirmate genetic. Au fost descrise la un pacient cu vârsta de 31 de ani. Leziuni renale: Rinichi măriți sub formă de mase reniforme, compuse din chisturi cu căptușeli epiteliale variate (celule aplatizate, cuboidale sau, mai rar, mari, cu citoplasmă eozinofilă). Tumora cea mai mare: *angiomolipom epitelioid monotipic*. Alte leziuni: Placă localizată în peretele pelvisului renal stâng, HMB-45-pozitivă, diagnosticată ca limfangioleiomiomatoză. La fel au fost descrise și la un pacient cu vârsta de 44 de ani ce a prezentat leziuni renale: rinichi măriți, asemănători celor descriși la fiul său (mase reniforme compuse din chisturi și căptușeli epiteliale similare). Prezența unor *angiomolipoame clasice* numeroase și rare microleziuni intraglomerulare. Observații generale: Rinichii pacienților prezentau caracteristici comune: mase reniforme mari cu numeroase chisturi, angiomolipoame, și microleziuni intraglomerulare. Prezența unui angiomolipom într-o biopsie de la un pacient cu rinichi chistici mari poate indica diagnosticul de sindrom TSC2/PKD1, chiar și în absența dovezilor ecografice sau macroscopice de angiomolipom [14].

Aceste cazuri subliniază faptul că deleția genelor contigue TSC2-PKD1 poate provoca o combinație de simptome de scleroză tuberoasă și polichistoză renală autozomal dominantă, cu manifestări clinice severe și progresive, în special în ceea ce privește afectarea funcției renale. În urma analizei acestor cazuri clinice, se pot extrage câteva concluzii relevante legate de manifestările clinice și genetice ale sindromului de deleție a genelor contigue TSC2/PKD1:

#### **Manifestări clinice:**

*Polichistoză renală severă:* Pacienții au prezentat polichistoză renală bilaterală, cu progresie rapidă a bolii renale. Această afecțiune a fost observată la vârste fragede, uneori încă din perioada neonatală.

*Leziuni cerebrale:* Leziuni cerebrale tipice pentru scleroza tuberoasă (TSC), inclusiv tubere și subependimom, au fost raportate în mai multe cazuri. De asemenea, unii pacienți au dezvoltat anevrisme intracraniene.

*Manifestări cutanate:* Angiofibroame faciale, hipomelanoză și leziuni hipocrome au fost descrise frecvent la pacienți. La unii dintre aceștia au apărut și leziuni cutanate tipice TSC, cum ar fi angiofibroame faciale și alte semne dermatologice.

*Manifestări neurologice:* Episoadele de epilepsie și alte semne neurologice tipice pentru TSC (cum ar fi afectarea neurocognitivă) au fost frecvente în aceste cazuri.

*Afecțiuni hepatice:* Unii pacienți au prezentat chisturi hepatice semnificative, împreună cu chisturi renale mari, progresive.

*Hipertensiune arterială:* S-a observat hipertensiune arterială, care necesită tratament pentru controlul tensiunii și prevenirea deteriorării funcției renale.

#### **Manifestări genetice:**

*Deleția genică TSC2-PKD1:* Toate cazurile au fost asociate cu o deleție în regiunile contigue TSC2 și PKD1, ceea ce a dus la un sindrom de deleție a genelor contigue TSC2/PKD1. Această deleție este responsabilă pentru severitatea afecțiunilor renale și cerebrale, precum și pentru complexitatea simptomaticii clinice.

*Testele genetice:* Testele genetice, inclusiv MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification); PCR (Polymerase Chain Reaction), NGS (Next-Generation Sequencing), FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) etc, au confirmat prezența deleției genelor TSC2 și PKD1. De

asemenea, analiza moleculară a demonstrat că acești pacienți au avut mutații care afectează ambele gene, ceea ce a dus la o manifestare clinică gravă.

### **Diagnostic**

Diagnosticul sindromului genelor contigue PKD1 și TSC2 necesită:

- Investigații imagistice: Ecografie, Tomografie computerizată (CT) sau Rezonanță magnetică nucleară (RMN) pentru detectarea chisturilor renale și a altor anomalii caracteristice.
- Teste genetice: Analiza moleculară pentru identificarea deleției în regiunile PKD1 și TSC2.
- Examinări clinice: Evaluare dermatologică, neurologică și oftalmologică pentru semnele asociate sclerozei tuberoase.

### **Management și tratament**

Tratamentul sindromului genelor contigue este simptomatic și implică o abordare multidisciplinară:

– *Management renal:*

Monitorizarea funcției renale și tratamentul hipertensiunii arteriale.

Terapia cu inhibitori mTOR (ex. everolimus) pentru reducerea volumului chisturilor și tratamentul angiomiolipoamelor.

– *Tratament neurologic:*

Managementul convulsiilor cu medicamente antiepileptice.

Intervenții chirurgicale pentru astrocitoamele cu celule gigant simptomatice.

– *Suport multidisciplinar:*

Dermatolog pentru tratarea leziunilor cutanate.

Cardiolog pentru monitorizarea rabdomiodelor cardiace.

Pneumolog pentru evaluarea și tratamentul limfangioleiomiomatozei (LAM).

– *Perspective actuale în tratament*

Terapia personalizată, bazată pe profilul genetic al pacientului, capătă o amploare tot mai mare. Inhibitorii specifici ai căii mTOR și terapiile genetice emergente oferă speranțe pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice. De asemenea, monitorizarea pe termen lung prin echipe multidisciplinare ajută la prevenirea complicațiilor severe.

### **Prognostic**

Prognosticul pacienților cu sindromul genelor contigue PKD1 și TSC2 depinde de severitatea manifestărilor clinice și de implicarea organelor. Monitorizarea periodică și intervențiile timpurii pot îmbunătăți calitatea vieții și pot preveni complicațiile severe [15,16].

### **Considerații clinice actuale**

Odată cu progresele recente în imagistica medicală și genetica moleculară, detectarea sindromului genelor contigue a devenit mai precisă. Programele de screening genetic pentru pacienții cu ADPKD sau TSC pot identifica această condiție rară la un stadiu incipient, permițând intervenții timpurii și personalizate. Deleția combinată a PKD1 și TSC2 rezultă în disfuncții cumulative, care afectează rinichii, pielea, sistemul nervos central și alte organe. Mecanismele moleculare implicate includ disfuncția semnalizării celulare, proliferarea celulară excesivă și formarea de structuri chistice în organele afectate.

### **Concluzie**

Sindromul genelor contigue PKD1 și TSC2 este o condiție genetică rară, caracterizat printr-o combinație complexă de manifestări renale, cerebrale, cutanate și neurologice, asociate cu o deleție genetică în regiunile contigue TSC2 și PKD1. Progresia rapidă a bolii renale și apariția precoce a

simptomelor cerebrale și cutanate subliniază gravitatea acestei afecțiuni și necesitatea unei monitorizări și gestionări multidisciplinare a pacienților afectați.

### Bibliografie

1. NAIR, N. et al. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. In: Journal of Kidney Cancer and VHL. Online. 27 august 2020. Vol. 7, nr. 3, pp. 5. DOI 10.15586/JKCVHL.2020.131. ISSN:2203-5826
2. ROACH, E.S, GOMEZ, M.R, NORTHRUP, H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. In: Journal of child neurology. Online. 1998. Vol. 13, nr. 12, pp. 624-628. DOI 10.1177/088307389801301206. ISSN:0883-0738
3. RIJAL, J.P. et al. Tuberous sclerosis complex with autosomal dominant polycystic kidney disease: a rare duo. In: BMJ Case Reports. Online. 17 decembrie 2014. Vol. 2014, pp. bcr2014207471.. DOI 10.1136/BCR-2014-207471. ISSN:1757790X
4. HASBANI, D.M, CRINO, P.B. Tuberous sclerosis complex. In: Handbook of Clinical Neurology. 1 ianuarie 2018. Vol. 148, pp. 813-822. DOI 10.1016/B978-0-444-64076-5.00052-1. ISSN:0072-9752
5. Home – OMIM. Online. Valabil la: <https://www.omim.org/>
6. WU, G, SOMLO, S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Molecular genetics and metabolism. 2000. Vol. 69, nr. 1, pp. 1-15. DOI 10.1006/MGME.1999.2943. ISSN:1096-7192
7. MAHBOOB, M. et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: StatPearls. Online. 20 martie 2024. Valabil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532934/> ISSN:
8. BROOK-CARTER, P.T. et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. In: Nature genetics. Online. 1994. Vol. 8, nr. 4, pp. 328-332. DOI 10.1038/NG1294-328. ISSN:1061-4036
9. Orphanet: Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 with tuberous sclerosis. Online. Valabil la: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/88924>
10. TAKIAR, V, CAPLAN, M.J. Polycystic Kidney Disease: Pathogenesis and Potential Therapies. In: Biochimica et biophysica acta. Online. octombrie 2010. Vol. 1812, nr. 10, pp. 1337. DOI 10.1016/J.BBADIS.2010.11.014. ISSN:09254439
11. Tuberous sclerosis and polycystic kidney disease. A case report – PubMed. Online. Valabil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9008103/>
12. MUROGA, C. et al. A child with TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome successfully treated with tolvaptan for rapidly enlarging renal cysts. In: CEN Case Reports. Online. 1 octombrie 2024. Vol. 13, nr. 5, pp. 351. DOI 10.1007/S13730-024-00854-6. ISSN:21924449
13. YAGEL, S. et al. OPEN ACCESS EDITED BY TSC2/PKD1 contiguous deletion syndrome in a pregnant woman: A case report. 2023. DOI 10.3389/fmed.2023.1101079. ISSN:
14. MARTIGNONI, G. et al. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. In: The American journal of surgical pathology. Online. 2002. Vol. 26, nr. 2, pp. 198-205. DOI 10.1097/00000478-200202000-00006. ISSN:0147-5185.
15. SPRINCEAN M. et. al. Differential diagnosis of cerebral palsies with some neurogenetic pathologies. In: The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry. 2018, vol. 24, nr. 1, p. 5-19. ISSN: 2068-8040.
16. SPRINCEAN M. et. al. Improving of the neuro-development of children with neurogenetic pathologies. In: The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry. 2017, vol. 23, nr. 2, p. 61-79. ISSN: 2068-8040.



# SINDROMUL AICARDI-GOUTIÈRES: SPECTRUL FENOTIPIC ȘI GENETIC

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Elena Capestru<sup>1</sup>, Iulia Calistru<sup>2</sup>, Mariana Sprîncean<sup>1,2</sup>, Irina Istratuc<sup>1,2</sup>,  
Olga Constantin<sup>1</sup>, Cornelia Calcîi<sup>1,2</sup>, Revenco Ninel<sup>1,2</sup>, Palii Ina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

## Rezumat

Sindromul Aicardi-Goutières (SAG) este o tulburare genetică rară care afectează sistemul nervos central și sistemul imunitar conducând adesea la dizabilități intelectuale și fizice severe cu prognostic nefavorabil. SAG este definit ca o imitare a infecțiilor congenitale severe (infecția pseudo- TORCH) cu debut precoce al encefalopatiei, microcefaliei, leucodistrofiei, calcificărilor ganglionilor bazali și limfocitoză în lichidul cefalorahidian. Cu toate acestea, secvențierea de nouă generație a extins spectrul fenotipic cu recunoașterea ulterioară a bolii cu debut tardiv (după vârsta de 12 luni) și a formelor de boală

clinic-izolate (leziuni cutanate sau parapareză spastică izolată). În acest articol raportăm cazul unui băiat de 18 luni diagnosticat cu sindromul Aicardi-Goutières, care s-a prezentat cu dismorfism cranio-facial, retard cognitiv-verbal, microcefalie, tetrapareză spastică, distonie, deficite imune. La copil au fost detectate mutații la nivelul genelor TREX1 și RNASEH2B sugestive pentru sindromul Aicardi-Goutières.

**Cuvinte-cheie:** Sindromul Aicardi-Goutières, microcefalie, tetrapareză, copil

## Summary: AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME: PHENOTYPIC AND GENETIC SPECTRUM

Aicardi-Goutières syndrome (AGS) is a rare genetic disorder involving the central nervous system and autoimmune system, leading to severe intellectual and physical disability with poor prognosis. Classically, AGS is defined as a mimic of severe, congenital infections (pseudo-TORCH infection) with early onset of encephalopathy, microcephaly, basal ganglia calcifications, leukodystrophy, and lymphocytosis in the cerebrospinal fluid. However, next-generation sequencing has expanded the phenotypic spectrum to subsequent recognition of late-onset (after 12 months of age) disease

and clinical-isolated forms of presentations (isolated spastic paraparesis). In this article, we report the case of an 18-month-old boy diagnosed with Aicardi-Goutières syndrome, who presented with craniofacial dysmorphism, cognitive-verbal delay, microcephaly, spastic tetraparesis, dystonia, and immune deficits. The child exhibited mutations in the TREX1 and RNASEH2B genes, suggestive of Aicardi-Goutières syndrome.

**Keywords:** Aicardi-Goutières syndrome, microcephaly, tetraparesis, child

**Introducere.** Sindromul Aicardi-Goutières (SAG) este o interferonopatie genetică asociată cu o boală heterogenă, multisistemică [1]. Pe parcursul timpului, au fost identificate un spectru mai larg de caracteristici clinice, variind de la leziuni ale tegumentelor și tulburări neurologice până la boli autoimune. Principalele caracteristici ale SAG sunt calcificări intracraniene multiple, leucodistrofie, microcefalia, niveluri ridicate de interferon-I (IFN-I) în lichidul cefalorahidian (LCR) și leziuni cutanate. În anul 2011, SAG a fost clasificată ca interferonopatie de tip I (reglare patologică a semnalizării interferonului de tip I), de către Comitetul de experți al Uniunii Internaționale a Societății Imunologice. [2].

Conform literaturii de specialitate, fenotipurile neurologice ale SAG pot fi clasificate ca: SAG cu debut prenatal (intrauterin), SAG cu debut infantil (0–12 luni), SAG cu debut tardiv (>12 luni), necroză striată bilaterală (legată de mutații ale genei *ADARI*), parapareză spastică ereditară (fără alte simptome vasculare *SHD*). În primul an de viață, majoritatea persoanelor cu SAG experimentează un episod de disfuncție cerebrală severă, care durează de obicei câteva luni [3]. În timpul acestei faze encefalopatie, sugarii afectați sunt de obicei extrem de iritați și refuză alimentația. Pot dezvolta febră aseptică,

intermitentă și accese convulsive, nu dezvoltă noi abilități și le pierde pe cele achiziționate, prezentând o regresie în dezvoltare neuromotorie. Creșterea creierului și a craniului încetinește, rezultând microcefalia [4]. Faza encefalopatică a SAG provoacă leziuni neurologice permanente care de obicei sunt severe. Neuroimagistica relevă pierderea substanței albe din creier (leucodistrofie), depozite anormale de calciu (calcificări) și atrofie cerebrală [5]. Ca urmare a acestor leziuni neurologice, majoritatea persoanelor cu SAG au dizabilitate intelectuală profundă [6]. Persoanele afectate prezintă de asemenea, spasticitate, distonie, în special la nivelul brațelor și hipotonie la nivelul trunchiului [7]. Diagnosticul clinic dificil și afectarea severă a sistemului nervos central în SAG duc la o rată crescută a mortalității [8].

**Scopul nostru este** de a analiza caracteristicile clinice și imagistice ale SAG în raport cu defectul genetic de bază prin prisma unui caz clinic și de a oferi perspective pentru recunoașterea și diagnosticarea precoce a bolii.

**Material și metode:** În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului a fost evaluat cazul clinic al unui băiat cu vârsta de 18 luni, cu simptome clinice sugestive unei patologii genetice: dismorfism cranio-facial, retard cognitiv-verbal, microcefalie, tetrapareză spastică, distonie, deficite imune. Printre examinările efectuate, precum tomografie computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală, a fost realizată și testarea molecular-genetică prin metoda de secvențiere a întregului genom – Whole Genome Sequencing, tehnica NGS (Next Generation Sequencing) într-un laborator de genetică medicală din afara țării.

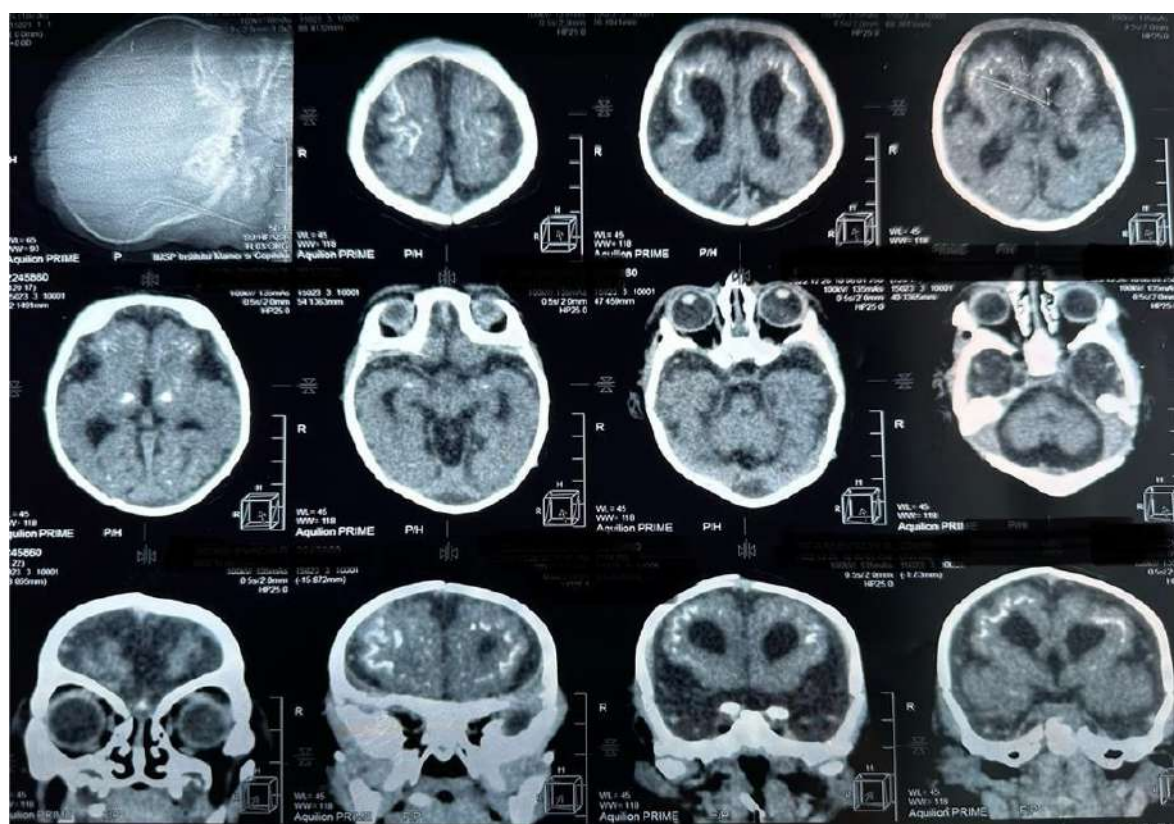
**Rezultate. Caz clinic.** Pacientul a fost internat în secția de terapie intensivă în stare foarte gravă determinată de crize convulsive polimorfe rezistente la tratament, tahipnee, dereglări microcirculatorii, acrocianoză, pe fundal de epilepsie simptomatică determinată de microcefalie cu lisencefalie, retard psihomotor. *Anamneza vieții:* sarcina I, cu iminența de naștere prematură, hipertonus uterin, polihidramnios, suspecție la microcefalie la termen de 32 săptămâni, creștere excesivă în greutate, nașterea I la 41 săptămâni de gestație, fiziologică, cordon ombilical anatomic scurt, apele meconiale fluide, m – 3680 g, talia – 52 cm, perimetrul cranian – 30 cm, perimetrul toracic 35 cm, scorul Apgar 7/8 puncte. *Anamneza epidemiologică:* nevaccinată. *Anamneza eredocolaterală:* boala varicoasă a membrelor inferioare (mamă). *Examenul Obiectiv:* copilul iritat; se află la respirație spontană, alimentat prin sondă. Tegumentele pale, calde, acrocianotice. Auscultativ în pulmoni respirația aspră, diminuată pe stânga bazal, raluri crepitante. Zgomotele cardiace moderat atenuate, aritmice. Abdomenul balonat, indolor, semne peritoneale absente. Ficatul +3,0 cm, splina +1,8 cm. *Status neurologic:* capul microcefal: perimetrul cranian 37,0 cm. Strabism convergent alternant. Nu fixează privirea, nu urmărește, nu zâmbește. Tonusul muscular crescut D=S. ROT exagerate. Clonus plantar bilateral, semnul Babinski spontan. Copilul prezintă accese convulsive polimorfe frecvente, cu debut neonatal, rezistente la medicația antiepileptică cu Depakine și Levetiracetam. Pacientul a fost investigată neuroimagistic: TC și RMN cerebral (*Fig. 1 și 2*).

**EEG** (vârsta 20 zile) – anomalii epileptiforme multifocale de tip lezional, în context clinico-imagistic sugestive pentru encefalopatie epileptică neonatală de tip SE-MISF (severe epilepsy with multiple independent spike foci).

**EEG** (vârsta 5 luni) – activitatea bioelectrică a creierului hipovoltată, pe fonul căreia se depistează activitate iritativă; asimetrie interemisferică patologică și epifenomene nu se depistează.

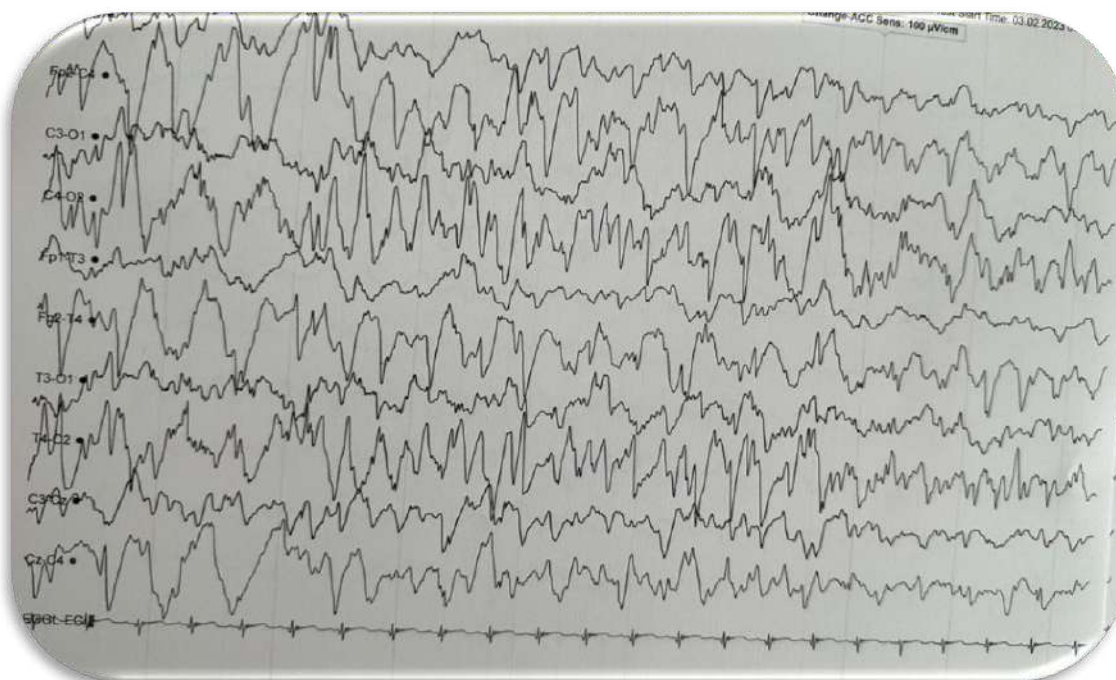


**Fig. 1. RMN cerebral (vârsta 4 zile)** – date sugestive pentru malformație corticală prezentată prin microcefalie cu lisencefalie-pahigirie spectrum. Hipoplazia corpului calos. Calcificări difuze ale materiei albe subcorticale ambelor emisfere cerebrale și nucleii bazali – în cadrul consecințelor neuroinfecției.



**Fig. 2. TC cerebral (vârsta 10 zile)** – lisencefalie, asociată cu pachigirie și microgirie, hipoplazia corpului calos, multiple calcinate periventricular, la nivelul nucleelor bazali și talamus, asociate cu dilatarea moderată a sistemului ventricular – posibil consecințe ale infecției intrauterine (cu citomegalovirus (CMV)). Modificări atrofice intracerebrale. Semne de atrofie a nervului optic bilateral. Modificări în cadrul microcefaliei, pe fundal de fuziune normală a suturilor craniene.

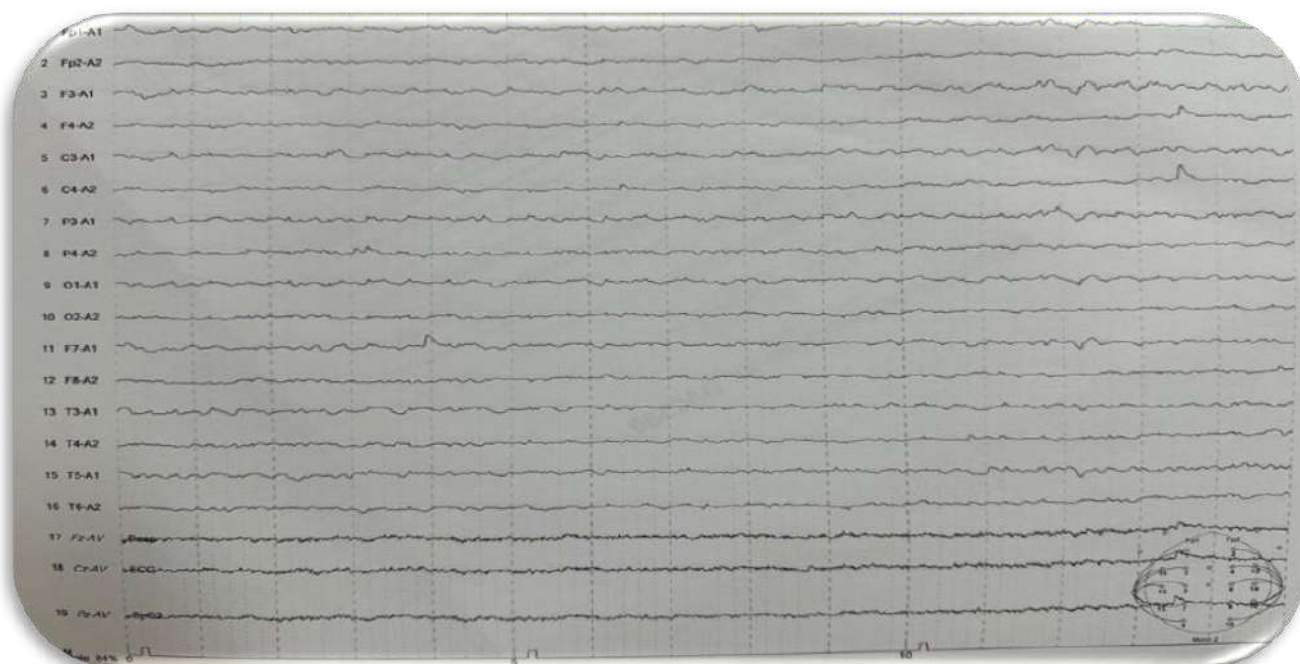




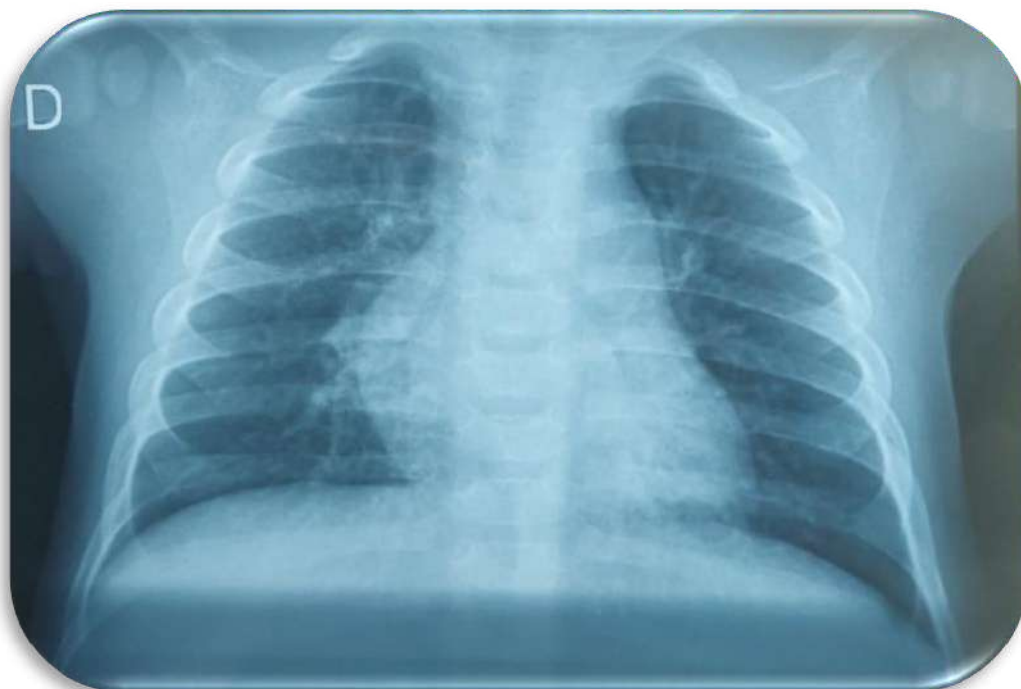
**Fig. 3. Electroencefalografie (EEG) (vârsta 20 zile).**



**Fig. 4. TC cerebrală (vârsta 5 luni):** calcificări difuze cortico-subcorticală cu extindere periventriculară a ventriculului lateral asociată cu atrofie cerebrală severă – posibil modificări în cadrul infecției intrauterine SNC.  
Dilatarea pronunțată a spațiilor lichidiene cefalorahidiene intra- si extraaxiale.  
Hipoplazia vermisului – se suspectă malformația Dandy-Walker.



**Fig. 5. EEG (vârsta 12 luni)** – traseul EEG înregistrat în stare de somn; activitate bioelectrică a creierului difuz hipovoltată. Asimetrie interemisferică patologică și epifenomene nu se depistează.



**Fig. 6. Radiografia cutiei toracice** – pulmonii hiperaerați. Desenul pulmonar intensificat.  
Hilii pulmonari cu structura redusă pe contul drept al cordului – arcul II bombat.  
Mediobazal pe stânga infiltrație pneumonică de intensitate medie.

**Test ADN CMV în urină** (vârsta 3 luni) – 23105 copii/ml.

**Testare genetică:** în rezultatul secvențierii genomice (WGS) la copil au fost identificate mutații la nivelul genelor TREX1 și RNASEH2B (sugestive pentru SAG). Aceste variante genetice perturbă semnalizarea celulară și producția de interferoni cu manifestări din partea SNC.



Tratamentul administrat: politerapie antiepileptică – Leviteracetam 40mg/kg/zi, Depakine 30mg/kg/zi, s-a inițiat tratamentul cu Clonazepam – 0.01mg/kg/zi; hepatoprotectori.

**Diagnostic clinic:** SINDROM AICARDI-GOUTIÈRES cu debut precoce. Malformație congenitală cerebrală, microcefalie cu lisencefalie – parihigirie spectrum. Hipoplazia corpului calos. Calcificări difuze ale materiei albe subcorticale, ambele emisfere cerebrale și nucleii bazali. Encefalopatie epileptică și de dezvoltare de etiologie structurală confirmată imagistic. Epilepsie structurală cu crize polimorfe frecvente, rezistente la tratamentul antiepileptic. Atrofie optică bilaterală. Hepatosplenomegalie. Bronhopneumonie pe stânga. Insuficiența respiratorie gradul II-III.

**Discuții.** În ultimele decenii, datorită progreselor din domeniul geneticii, este posibilă detectarea unor mutații specifice ale SAG și descrierea unui spectru fenotipic vast dincolo de prezentarea clasică, bazată pe gena cauzală. SAG este considerată o boală monogenă și poate fi divizată în 9 subtipuri în funcție de genele patogene: TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 și RNU7-1 [8, 9]. În cele mai multe cazuri, SAG este moștenit autosomal recesiv, mai rar cu transmitere autosomal-dominant (IFIH1, TREX1 și ADAR) sau mutație apărută sporadic „de novo”, [10]. Există unele corelații cunoscute între genotip și complicațiile sistemice, cum ar fi asocierea dintre SAMHD1 și sindromul Moyamoya sau IFIH1 și hipertensiunea pulmonară. Per general, corelația genotip- fenotip în SAG este subcaracterizată. Conform datele din literatură sunt descrise două forme ale SAG, în dependență de momentul debutului : cu debut precoce și cu debut tardiv [11].

*Simptomele SAG cu debut precoce.* Sugarii cu SAG cu debut precoce reprezintă hiperexcitabilitate și o capacitate slabă de alimentare încă de la naștere, diferite anomalii neurologice și hepatice. Simptomele pot deveni mai severe în timp și pot include microcefalia, accese convulsive, dizabilități intelectuale și fizice severe, erupții cutanate. [12]. Rata mortalității este mai mare în timpul fazei encefalopatice și, deși boala se stabilizează ulterior, aceasta provoacă sechele neurologice severe. În contextul dezvoltării timpurii a simptomaticii neurologice, cazul prezentat este încadrat în forma de SAG cu debut precoce.

*Simptomele SAG cu debut tardiv.* Copii cu SAG cu debut tardiv se dezvoltă și se comportă normal în primele săptămâni sau luni. Când apar simptomele, acestea pot include: febră intermitentă, inexplicabilă, iritabilitate sau plâns necontrolat, pernioză, hipertonie, dificultăți de alimentație, stagnare în creșterea perimetrului cranian, întârzieri de dezvoltare, accese convulsive [13]. În SAG cu debut tardiv, durata simptomelor poate fi de câteva luni.

SAG este o boală multisistemică care afectează mai multe organe, inclusiv SNC, tegumentele, articulațiile, ficatul, rinichii, sistemul sanguin, plămânii și tiroida [14]. Diagnosticul sindromului Aicardi-Goutières se stabilește în baza simptomelor fizice, neuroimagisticii, testelor genetice și examinarea lichidului cefalorahidian [15].

RMN cerebral este un instrument cheie de diagnostic al SAG, deoarece poate detecta modificări cerebrale structurale, caracteristice bolii, fapt reflectat și în cazul nostru, servind drept criterii de suspiciune pentru patologia genetică.

Testarea lichidului cefalorahidian poate dezvălui o creștere a activității sistemului imunitar: nivel crescut de interferon alfa, pleocitoză și niveluri la fel de crescute de neopterina și biopterina specifice pentru SAG [16]. Testarea molecular-genetică prin metoda de secvențiere a întregului genom – Whole Genome Sequencing, tehnica NGS (Next Generation Sequencing) poate identifica mutații la una dintre genele cunoscute a fi asociate cu SAG. Toate genele sunt implicate în căile de semnalizare a metabolismului acidului nucleic, cu mutații care conduc la activarea persistentă a semnalizării interferonului de tip I.

Tratamentul SAG. Tratamentul SAG este simptomatic și individual, acesta include managementul acceselor convulsive, managementul funcției respiratorii, suport nutritiv, precum și terapia fizică și logopedică pentru abordarea tulburărilor motorii și de limbaj. Copiii cu SAG ar trebui, de asemenea, monitorizați pentru: glaucom, diabet insipid și hipotiroidism, hipertensiune pulmonară și cardiomiopatie inflamatorie, scolioza, trombocitopenie etc. Copiii cu SAG au nevoie de o supraveghere corespunzătoare de către medicii: neurologi, pulmonologi, cardiologi, nefrologi, endocrinologi, kinezioterapeuți, logopezi etc. [18].

**Concluzii.** SAG reprezintă o boală multisistemică și heterogenă din punct de vedere genotipic și fenotipic, având drept rezultat un impact profund neurologic și extra-neurologic. Afectarea sistemului nervos central este cea mai răspândită și severă prezentare a AGS. Constatările neuroimagistice (TC și RMN cerebral), joacă un rol crucial în stabilirea diagnosticului de SAG, oferind informații despre modificările structurale ale creierului, caracteristice bolii. Conform studiilor recente, s-a raportat că pacienții cu mutația genei TREX1 au vârstă de debut mai precoce și sunt asociați cu rezultate neurologice mai severe. Tratamentul SAG vizează în primul rând gestionarea inflamației sistemice și a organelor pentru a reduce progresia leziunilor. Afectarea neurologică în SAG este ireversibilă, prin urmare diagnosticarea precoce și inițierea timpurie a tratamentului este esențială. Monitorizarea și îngrijirea realizată de către o echipă multidisciplinară sunt substanțiale pentru gestionarea pe termen lung a pacienților cu SAG, cu accent pe menținerea calității vieții și reducerea riscului de complicații asociate bolii.

### Bibliografie:

1. Fazzi E, Cattalini M, Orcesi S, et al. Aicardi-Goutieres syndrome, a rare neurological disease in children: a new autoimmune disorder. *In: Autoimmun Rev.* 2013;12:506–9.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *In: Front Immunol.* 2011;2:54.
3. Rice G, Patrick T, Parmar R, et al. Clinical and Molecular Phenotype of Aicardi-Goutières Syndrome. *In: The American Journal of Human Genetics.* 2007;81:713–25.
4. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *In: Ann Neurol.* 1984;15:49–54.
5. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *In: J Med Genet.* 2003;40:183–7.
6. Crow YJ, Massey RF, Innes JR, Pairaudeau PW, Rowland Hill CA, Woods CG, Ali M, Livingston JH, Lebon P, Nischall K, McEntagart M, Hindocha N, Winter RM. Congenital glaucoma and brain stem atrophy as features of Aicardi-Goutières syndrome. *In: Am J Med Genet.* 2004a;129A:303–7.
7. Crow YJ, Rehwinkel J. Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *In: Hum Mol Genet.* 2009;18:R130–6.
8. Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. *In: Clin Exp Immunol.* 2014;175:1–8.
9. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *In: Am J Med Genet A.* 2015;167A:296–312.
10. Dale RC, Tang SP, Heckmatt JZ, Tatnall FM. Familial systemic lupus erythematosus and congenital infection-like syndrome. *In: Neuropediatrics.* 2000;31:155–8.
11. Desanges C, Lebon P, Bauman C, Vuillard E, Garel C, Cordesse A, Oury JF, Crow Y, Luton D. Elevated interferon-alpha in fetal blood in the prenatal diagnosis of Aicardi-Goutières syndrome. *In: Fetal Diagn Ther.* 2006;21:153–5.
12. Goutières F, Aicardi J, Barth PG, Lebon P. Aicardi-Goutières syndrome: an update and results of interferon-alpha studies. *In: Ann Neurol.* 1998;44:900–7.
13. La Piana R, Uggetti C, Olivieri I, Tonduti D, Balottin U, Fazzi E, Orcesi S. Bilateral striatal necrosis in two subjects with Aicardi-Goutières syndrome due to mutations in ADAR1 (AGS6). *In: Am J Med Genet A.* 2014;164A:815–9.

14. Rice GI, Del Toro DY, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariaudo G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *In: Nat Genet.* 2014;46:503–9.
15. Lanzi G, Fazzi E, D'Arrigo S, Orcesi S, Maraucci I, Uggetti C, Bertini E, Lebon P. The natural history of Aicardi-Goutieres syndrome: follow-up of 11 Italian patients. *In: Neurology.* 2005;64:1621–4.
16. Le Garrec M, Doret M, Pasquier JC, Till M, Lebon P, Buenerd A, Escalon J, Gaucherand P. Prenatal diagnosis of Aicardi-Goutieres syndrome. *In: Prenat Diagn.* 2005;25:28–30.
17. Linnankivi T, Valanne L, Paetau A, Alafuzoff I, Hakumaki JM, Kivela T, Lonnqvist T, Makitie O, Paakkonen L, Vainionpaa L, Vanninen R, Herva R, Pihko H. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *In: Neurology.* 2006;67:1437–43.
18. Livingston JH, Lin JP, Dale RC, Gill D, Brogan P, Munnich A, Kurian MA, Gonzalez-Martinez V, De Goede CG, Falconer A, Forte G, Jenkinson EM, Kasher PR, Szykiewicz M, Rice GI, Crow YJ. A type I interferon signature identifies bilateral striatal necrosis due to mutations in ADAR1. *In: J Med Genet.* 2014a;51:76– 82.

# FIRES – ENCEFALOPATIE EPILEPTICĂ ȘI DE DEZVOLTARE ASOCIATĂ INFECȚIEI FEBRILE LA COPII

Calistru Iulia<sup>1</sup>, Calcii Cornelia<sup>1,2</sup>, Capestru Elena<sup>1</sup>, Istratuc Irina<sup>1,2</sup>, Constantin Olga<sup>1</sup>,  
Sprincean Mariana<sup>1,2</sup>, Hadjiu Svetlana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului.

## Rezumat:

**Introducere.** Sindromul epileptic asociat infecției febrile (FIRES) este o encefalopatie epileptică și de dezvoltare (EED) severă și extrem de rar întâlnită, având o etiologie necunoscută, fiind ireversibil și incurabil. **Obiective.** Scopul propus este de a oferi o actualizare cu privire la spectrul clinic și opțiunile terapeutice pentru înțelegerea, evaluarea și gestionarea actuală a FIRES. **Material și metode.** S-a efectuat o căutare pentru „FIRES” în bazele de date PubMed, Cochrane și Wiley Online Library, fiind analizate 12 studii clinice retrospective și serii de cazuri, care au inclus 326 pacienți, examinați prin studiul lichidului cefalorahidian (LCR), electroencefalografie (EEG) și imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM). **Rezultate.** Studiile sugerează că FIRES este una dintre cele mai severe EED, care se caracterizează printr-o infecție febrilă nespecifică cu câteva zile înainte de apariția statusului epileptic superrefractor (SRSE), urmată de epilepsie refractară și morbiditate ridicată la copiii și adulții tineri anterior sănătoși. Se recomandă EEG continuu,

observații tipice fiind încetinirea globală și descărcările focale cu predilecție frontotemporală bilaterală (100%), adesea schimbând emisferele în câteva secunde (58%). Constatările normale atât în LCR, cât și la IRM cerebral, în pofida statusului epileptic, sunt sugestive pentru FIRES. Consecințele sunt severe, incluzând recurența crizelor în câteva ore sau zile (100%), evoluția spre SRSE și atrofia globală a creierului (87%). Cel mai eficient tratament empiric include agenții inductori ai acidului gamma-aminobutiric (GABA) (fenobarbital, benzodiazepine), inductori ai acidozei (sultiam) și inductori ai cetozei (dietă cetogenă). **Concluzii.** FIRES este o patologie rară cu etiologie necunoscută, care apare brusc cu crize recurente după o boală febrilă ușoară la copiii de vârstă școlară. Crizele din FIRES sunt rezistente la tratament, prognosticul este nefavorabil, iar majoritatea copiilor rămân cu dizabilități cognitive semnificative și epilepsie refractară.

**Cuvinte cheie:** FIRES, status epileptic, copii.

## Summary: FIRES – DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH FEBRILE INFECTION IN CHILDREN

**Introduction.** Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is a severe and extremely rare developmental and epileptic encephalopathy (DEE) with an unknown etiology, characterized as irreversible and incurable. **Objectives.** The aim of this study is to provide an update on the clinical spectrum and therapeutic options for the current understanding, evaluation, and management of FIRES. **Material and Methods.** A search for “FIRES” was conducted in the PubMed, Cochrane, and Wiley Online Library databases, analyzing 12 retrospective clinical studies and case series, including 326 patients. The evaluation included cerebrospinal fluid (CSF) analysis, electroencephalography (EEG), and brain magnetic resonance imaging (MRI). **Results.** Studies suggest that FIRES is one of the most severe DEE, characterized by a nonspecific febrile infection occurring a few days before the onset of super-refractory status epilepticus (SRSE), followed by refractory epilepsy and high morbidity in previously healthy children and young adults. Continuous

EEG monitoring is recommended, with typical findings including global slowing and bilateral frontotemporal focal discharges (100%), often shifting between hemispheres within seconds (58%). Normal findings in both CSF and brain MRI, despite ongoing status epilepticus, are suggestive of FIRES. The consequences are severe, including seizure recurrence within hours or days (100%), progression to SRSE, and global brain atrophy (87%). The most effective empirical treatment includes: gamma-aminobutyric acid (GABA) modulators (phenobarbital, benzodiazepines), acidosis-inducing agents (sulthiame), ketosis-inducing therapy (ketogenic diet). **Conclusions.** FIRES is a rare disorder with an unknown etiology, presenting suddenly with recurrent seizures following a mild febrile illness in school-aged children. Seizures in FIRES are treatment-resistant, the prognosis is poor, and most children develop significant cognitive disabilities and refractory epilepsy. **Keywords:** FIRES, status epilepticus, children.

**Introducere.** Sindromul epileptic asociat infecției febrile (FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome), cunoscut anterior sub denumirile de epilepsie refractară indusă de febră la copiii de vârstă școlară, encefalopatie epileptică devastatoare la copiii de vârstă școlară (DESC) și encefalită acută cu

crize parțiale repetitive refractare (AERRPS), reprezintă o cauză a statusului epileptic refractar cu debut nou (NORSE). Acesta apare predominant la copii și adolescenți. Se caracterizează printr-o infecție febrilă inițială, urmată la scurt timp de debutul exploziv al unui status epileptic super-refractar, care poate dura săptămâni sau luni. Ulterior, urmează o fază cronică, în care majoritatea supraviețuitorilor rămân cu epilepsie multifocală farmacorezistentă și un grad variabil de afectare intelectuală. Cauza FIRES este necunoscută [1]. FIRES poate afecta persoane de orice vârstă și necesită o infecție febrilă preexistentă care apare la o perioadă de 2 săptămâni până la 24 de ore înainte de debutul statusului epileptic refractar (în care statusul epileptic persistă în ciuda administrării a cel puțin două medicamente parenterale selectate și dozate corespunzător, inclusiv benzodiazepine; nu este necesar un anumit interval de durată al crizei). Prezența febrei persistente la debutul statusului epileptic nu este obligatorie [2].

**Scopul.** Scopul acestui studiu este de a evalua recomandările internaționale pentru o abordare corectă a sindromului FIRES printre specialiștii implicați în serviciul pediatric.

**Material și metode.** Pentru atingerea scopului propus s-a efectuat o căutare pentru „FIRES” în bazele de date PubMed, Cochrane și Wiley Online Library, fiind analizate 12 studii clinice retrospective și serii de cazuri, care au inclus 326 pacienți, examinați prin studiul lichidului cefalorahidian (LCR), electroencefalografie (EEG) și imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM). Au fost analizate recomandările internaționale privind tratamentul FIRES.

## Rezultate

**Epidemiologie.** Se estimează că FIRES afectează 1 din 1.000.000 de copii [17]. Deși FIRES poate apărea și la adulți, această afecțiune apare de obicei la copii, cu un vârf de incidență între 4 și 9 ani [18]. FIRES este ușor mai frecvent la băieți decât la fete [19]. Nu există o predispoziție genetică pentru această afecțiune. Nu s-a observat o perioadă sezonieră specifică de apariție a bolii [4].

**Etiologie. Fiziopatologie.** Nu este cunoscută cauza exactă a FIRES. Analizele metabolice, microbiologice, genetice și imunitare nu aduc rezultate semnificative. Mutațiile în genele asociate cu epilepsia sensibilă la febră, cum ar fi SCN1A (sindromul Dravet), POLG1 și PCDH19, sau în genele asociate cu encefalopatia declanșată de infecții și status epilepticus sunt de obicei absente [19]. Este posibil ca sindromul să fie cauzat de un mecanism inflamator sau autoimun.

FIRES este mai mult decât convulsii, fiind marcat de encefalopatie, iar crizele convulsive sunt caracteristicile dominante ale bolii. Totuși, convulsiile reprezintă doar „suprafața” unui mecanism patologic subiacent, al cărui etiologie este necunoscută, dar care poate fi tratat corespunzător. Încetinirea globală frecvent observată pe electroencefalogramă (EEG) indică o disfuncție neuronală și glială fundamentală, alături de apariția „extreme delta brush” [5], care sunt de asemenea detectabile în encefalita cu receptor anti-N-methyl-D- aspartat (NMDA), sugerând o disfuncție sinaptică. FIRES de etiologie necunoscută pare să nu fie cauzat de autoanticorpii neuronali, deoarece aceștia nu au fost detectați în pofida unei căutări extinse a autoanticorpilor neuronali necunoscuți în lichidul cefalorahidian (LCR) și ser, chiar și în faza acută [6]. Lipsa răspunsului la terapia imunologică de primă linie contrazice diagnosticul de encefalită autoimună.

Diverse infecții periferice, de obicei ne semnificative, duc la un scenariu clinic cerebral uniform și sever. Prin urmare, FIRES pare să fie declanșat de infecție. Pe măsură ce boala progresează, accentul clinic se mută mai mult pe excitație decât pe inflamație, care persistă remarcabil timp de zile până la săptămâni. Rezultatele normale ale LCR-ului, care indică o barieră hematoencefalică intactă, rezultatele inițial normale ale imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) în majoritatea cazurilor, în



pofta statusului epileptic, și lipsa răspunsului la terapia imunologică de primă linie sugerează împotriva unei hiperinflamații cauzale. Totuși, spre deosebire de encefalita virală, pot fi detectate concentrațiile crescute de citokine și chemokine [7]; astfel, efectul pozitiv al administrării de dexametazonă intratecală la copii cu FIRES este concludent [8]. Eliberarea de citokine și chemokine necesită activarea celulelor T perivascular și gliale, care pot cauza o latență între primele semne de infecție și prima criză convulsivă [9].

Ipoteza actuală pentru epileptogeneza este o deficiență funcțională a receptorului IL-1 endogen, ceea ce poate explica răspunsul la antagonistul receptorului IL-1, anakinra [10]. Cu toate acestea, FIRES poate fi un sindrom de eliberare a citokinelor cerebrale; prin urmare, termenul propus anterior „sindromul epileptic cu răspuns inflamator fulminant” poate fi mai exact din punct de vedere fiziopatologic [11]. La cinci copii cu FIRES a fost găsită o reacție diminuată a toll-like receptorilor [12], și a fost formulată ipoteza suprastimulării inflamasonului microglial/axei IL-1 ca eveniment cheie [13]. A fost raportată o reacție monocitară hiperinflamatorie la agenți patogeni bacterieni la un copil cu FIRES [14].

Vârsta debutului după perioada infantilă sugerează că atât cauzele metabolice, cât și cele genetice sunt incerte. Prin urmare, studiile metabolice nu au fost concludente, iar rezultatele testării genetice au fost de 0%. Astfel, testarea genetică negativă poate fi un criteriu diagnostic [15]. Deși tulburările mitocondriale (de exemplu, datorită mutațiilor POLG1 sau DNM1L), sindromul Dravet, epilepsia PCDH19 și alte variante genetice asociate cu FIRES pot avea prezentări similare FIRES, evoluția lor clinică cu întârzierea în dezvoltarea anterioară sunt, de obicei, distincte de FIRES-ul criptogenic care apare la copii anterior sănătoși [16].

**Manifestările clinice.** FIRES este una dintre cele mai severe encefalopatii epileptice, deoarece convulsiile sunt extrem de refractare și frecvente. Atrofia globală a creierului apare de obicei în câteva săptămâni și este asociată cu un prognostic nefavorabil [3]. Acest sindrom se manifestă de obicei între 2 și 17 ani (cu o medie de 8 ani), cu o ușoară predominanță masculină. Istoricul nașterii și antecedentele sunt de obicei normale. Examinarea neurologică anterioară și perimetrul cranian sunt normale. Înainte de apariția FIRES, copiii afectați sunt în general sănătoși și au vârste preșcolare sau de școală primară. Crizele și encefalopatia apar la 2 săptămâni până la 24 de ore după o boală febrilă (cel mai frecvent cauzată de o infecție a tractului respirator superior sau gastrointestinală). Crizele pot fi focale sau multifocale, care pot include crize focale spre tonico-clonice bilaterale. Conștiința este afectată în timpul crizei. Simptome ictale frecvente sunt: devierea ochilor și mioclonii hemifaciale. Crizele cresc în frecvență în primele zile până la săptămâni și devin rezistente la tratament, culminând cu status epileptic super-refractor. Această fază, în care încărcătura de crize este foarte mare, durează între 1 și 12 săptămâni. Pacienții necesită de obicei un suport intensiv prelungit. Mortalitatea în această perioadă este de aproximativ 10%. În faza cronică, majoritatea copiilor au epilepsie multifocală rezistentă la tratament și deficit intelectual. Aproape o treime dintre supraviețuitori au un statut cognitiv normal sau la limita normalului, o treime au un deficit intelectual ușor până la moderat, iar o treime au o dizabilitate severă sau profundă. Cel mai prost prognostic se observă în cazul celor cu durată mai lungă de comă indusă medicamentos prin burst-suppression și în cazul copiilor mai tineri la debut. De asemenea, la supraviețuitori sunt frecvente tulburări de atenție, de comportament (de exemplu, agresivitatea) și deficite motorii [1].

**Diagnostic.** Diagnosticul de obicei este stabilit pe bază clinică la copiii cu febră preexistentă, care dezvoltă status epileptic refractor după ce au fost excluse alte cauze de status epileptic [20]. Investigațiile clinice ar trebui să vizeze identificarea cauzelor tratabile ale statusului epileptic refractor. Deoarece nu

există o cauză cunoscută a FIRES, nu există niciun test specific disponibil. EEG poate arăta anomalii epileptiforme paroxistice în ambele emisfere cerebrale sau unde lente pe întreaga arie a creierului [12]. Activitatea de fond: se observă încetinirea focală, multifocală sau generalizată. Interictal. Se pot observa anomalii epileptiforme, care pot fi focale, multifocale sau generalizate. Un pattern extrem de tip “delta brush” (fig. 1) poate fi observat în regiunile frontale sau centrale, cu activitate ritmică de 1-3 Hz delta, suprapusă cu activitate beta. Ictal. Patternul ictal, de obicei, este de tip complexe vârf și vârf-undă ritmice 10 Hz de amplitudine scăzută până la moderată. Încărcătura de crize este ridicată, iar crizele apar din multiple zone ale ambelor emisfere cerebrale, frecvent din regiunile temporale și frontale (100%), schimbând emisferele în câteva secunde (58 %) [1].

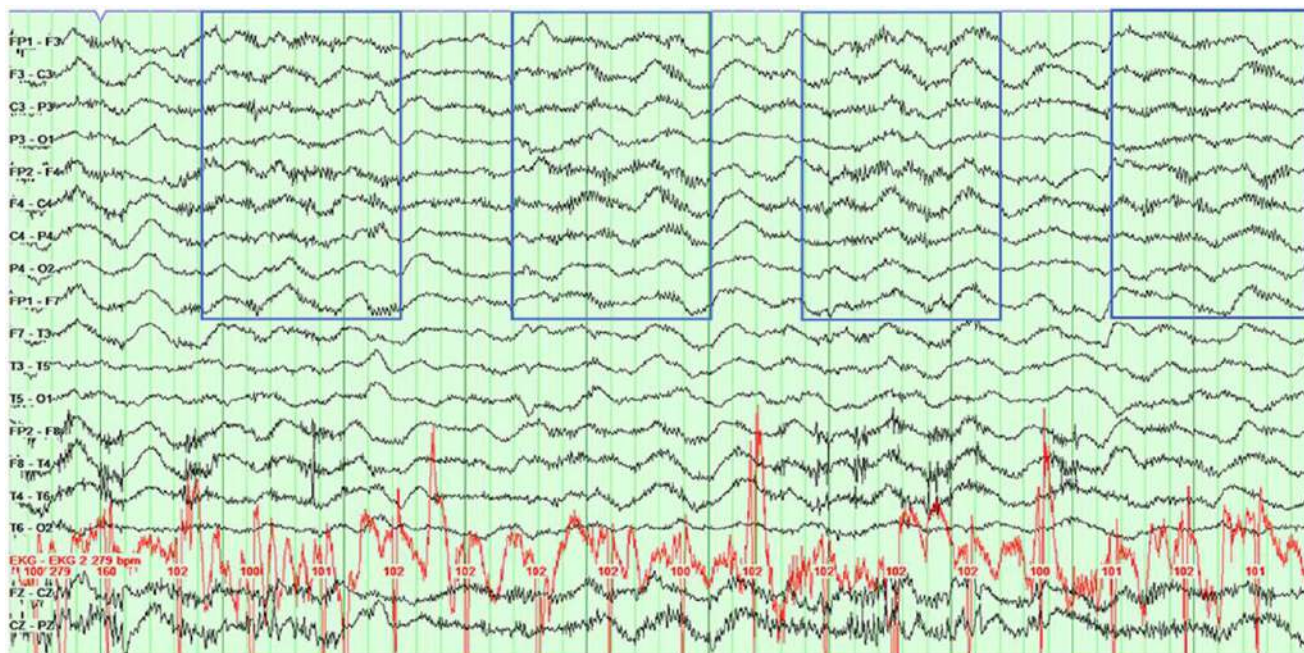


Fig.1. EEG. Extrem delta brush [46].

Farias-Moeller et al. descriu anomalii EEG în faza hiperacută a FIRES, cu scopul de a contribui la caracterizarea diagnostică a unui sindrom care altfel nu are biomarkeri specifici. Au fost analizate 14 segmente de 12 ore de înregistrări video-EEG pentru a identifica trăsături comune [21]. Un complex beta-delta asemănător *extreme delta brush* (EDB) a apărut într-un segment de 12 ore la toți pacienții. La șase pacienți, crizele au fost scurte și relativ rare în prima înregistrare, cu o evoluție treptată către status epilepticus în a doua înregistrare. Ei au observat un pattern electrografic caracteristic al crizelor la șase din cei șapte pacienți, cu activitate focală rapidă prelungită la debut. Crizele care se deplasau între emisfere au fost observate la patru din șapte pacienți. Diagnosticul de FIRES este de obicei atribuit târziu în cursul clinic al pacientului, ceea ce are implicații largi pentru îngrijirea clinică și cercetare. În concluzie, cercetătorii au analizat retrospectiv caracteristicile EEG acute la șapte pacienți cu FIRES și au descoperit trei trăsături comune: creșterea treptată a încărcăturii de crize, prezența unui EDB recurent și un pattern tipic al crizelor. Recunoașterea acestui pattern poate facilita diagnosticul și tratamentul precoce. În primul rând, crizele au fost inițial scurte și relativ rare, cu o evoluție treptată către SE. În al doilea rând, au fost observate complexe beta-delta asemănătoare EDB. În cele din urmă, crizele aveau un pattern electrografic caracteristic, începând de obicei cu activitate focală rapidă prelungită, urmată de apariția treptată a complexelor bine formate vârf sau vârf-undă ritmice.

**Tabelul 1. Criterii de diagnostic FIRES [1]**

|                                                                                                                                                                                                                                                  | Obligatorii                                                                                                                                                                                                                                                                               | Alerte                                                                                                                                          | Excludente                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Crize</b>                                                                                                                                                                                                                                     | Boală febrilă în decurs de 2 săptămâni de la debutul crizei Crize focale/multifocale care evoluează adesea în crize tonico- clonice bilaterale<br>Crizele cresc în frecvență și severitate, culminând în status epileptic super-refractor, de obicei în decurs de 2 săptămâni de la debut |                                                                                                                                                 | Istoric anterior de epilepsie                                                       |
| <b>EEG</b>                                                                                                                                                                                                                                       | Încetinire a fondului Anomalie epileptiformă multifocală<br>Crize focale frecvente (doar pe EEG și clinice)                                                                                                                                                                               | Crize unifocale                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <b>Vârsta la debut</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <2 ani                                                                                                                                          | <1 sau >30 ani                                                                      |
| <b>Dezvoltare la debut</b>                                                                                                                                                                                                                       | Encefalopatie acută                                                                                                                                                                                                                                                                       | Deficit intelectual anterior                                                                                                                    |                                                                                     |
| <b>Examinare neurologică</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Anormalități anterioare debutului crizei                                                                                                        |                                                                                     |
| <b>Imagistică</b>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 | Altă cauză structurală pentru epilepsie                                             |
| <b>Alte teste</b>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 | Testele arată o cauză alternativă (de exemplu, infecție SNC, autoanticorpi, toxice) |
| <b>Evoluția bolii</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Lipsa epilepsiei focale/ multifocale rezistente la medicamente<br>Lipsa deficitului cognitiv sau intelectual<br>Lipsa atrofiei cerebrale pe IRM |                                                                                     |
| <b>IRM este necesară pentru diagnostic pentru a exclude alte cauze.</b>                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| Un EEG ictal este necesar pentru a confirma frecvența crizelor și debutul multifocal al acestora.                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <b>Sindrom fără confirmare de laborator:</b> în regiunile cu resurse limitate, acest sindrom nu poate fi diagnosticat fără EEG și IRM.                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <b>NOTĂ:</b> Criteriile de alertă sunt absente în majoritatea pacienților cu sindromul, dar rareori pot fi observate. Prezența acestora ar trebui să determine prudență în diagnosticarea sindromului și luarea în considerare a altor condiții. |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |                                                                                     |

Scanările prin **IRM cerebral** sunt necesare pentru a exclude anomaliile structurale asociate cu status epileptic refractor [20]. În stadiul acut al FIRES, pacienții afectați pot prezenta hiperintensitate bilaterală a claustrumului pe IRM, presupus a fi de etiologie autoimună [22]. În stadiul cronic (> 6 luni), IRM-ul arată atrofiere bilaterală mesială temporală (87%) și semnal hiper T2 în aproximativ 50% dintre cazuri [23]. Pot apărea și modificări globale. Modificările de semnal anormal focal pe substanța albă periventriculară sugerează că leziunile mai extinse sunt asociate cu un prognostic clinic mai prost [24]. Analizele LCR și testele sangvine trebuie efectuate pentru a exclude cauze infecțioase, inflamatorii și autoimune [25]. În cazuri selectate, pot fi efectuate teste suplimentare pentru a identifica alte cauze rare de status epileptic, cum ar fi tulburările genetice sau metabolice.

## Diagnostic diferențial

- Encefalita infecțioasă acută.
- Encefalopatia acută cu crize datorate altor etiologii, de exemplu, leziuni cerebrale hipoxico-ischemice, tulburări mitocondriale.

Cele mai importante diagnostice diferențiale, cum ar fi encefalita virală și autoimună, sunt mai puțin probabile, mai ales având în vedere apariția izolată a convulsiilor și lipsa răspunsului la terapia imunologică de primă linie, care sunt caracteristice pentru FIRES de etiologie necunoscută, iar aceasta poate fi considerată și un criteriu de diagnostic. Debutul brusc al acceselor epileptice, cu frecvență mare și o rezistență marcată la tratament, fără alte simptome, cum ar fi tulburări comportamentale și psihice sau tulburări de mișcare, este în mod special caracteristic pentru FIRES monosimptomatic și nu pentru encefalita virală sau autoimună [26].

**Terapie.** Dobândirea experienței este dificilă datorită rarității extreme a sindromului FIRES, și orice recomandare terapeutică se bazează doar pe rapoarte de caz, serii mici de cazuri sau observații personale. Un grup internațional de experți a convenit asupra unor recomandări clare pentru a optimiza și standardiza diagnosticul și tratamentul, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele în FIRES [27]. Având în vedere dificultatea terapiei, recunoașterea timpurie a FIRES în cursul clinic poate facilita transferul rapid într-un centru terțiar. De asemenea, sunt recomandate consultări regulate cu alte centre pentru a coordona terapia [9].

**Faza acută.** Rezistența la terapia tipică a statusului epileptic în FIRES necesită un tratament agresiv, de obicei terapia cu comă, care este asociată cu un prognostic mai prost. Totuși, acest lucru poate reflecta și o activitate mai severă a bolii [28]. A fost raportat succesul unei terapii mai puțin agresive, cu crize de scurtă durată, la un copil de 9 ani diagnosticat cu FIRES. În acest caz, fenobarbitalul în doze mari și clobazam au fost utilizate ca medicamente anticonvulsivante mai puțin sedative, iar fenobarbitalul în bolus și lorazepamul au fost administrate doar pentru crizele generalizate care au durat mai mult de 5 minute. Deși este dificil să fii martorul crizelor repetate ale unui copil, evitarea anesteziei pentru fiecare criză poate îmbunătăți acceptarea din partea părinților și a personalului medical, facilita interacțiunea cu copilul și crește speranța pentru un prognostic favorabil [29].

**Medicamente anticonvulsivante.** Agenții care induc acidul gamma-aminobutiric (GABA) (fenobarbital, benzodiazepine), acidoza (sultiam) și cetoză (dietă ketogenică) sunt cei mai eficienți, dar nu reprezintă tratament etiologic în FIRES (tabelul 2). Fenobarbitalul la doze mari poate ajuta la evitarea anesteziei cu tiopental și a efectelor sale secundare semnificative. O doză de fenobarbital de 30 mg/kg/zi împărțită în trei prize duce la o concentrație serică ridicată care ar trebui să fie cel puțin >80 mg/L sau chiar >180 mg/L în terapia cu mega-doză [11]. În cazul spasmelor hemifaciale la mai mulți copii cu FIRES, similare cu sindromul epilepsiei Rolandice, a fost adăugat sulthiam, cu un efect semnificativ de reducere a crizelor. Datorită efectului său de inhibitor al anhidrazei carbonice, trebuie acordată atenție posibilelor interacțiuni cu medicamentele co-administrate și dieta ketogenică. Clobazam, administrat sporadic în sindromul epilepsiei Rolandice, este eficient atât în faza acută, cât și în cea cronică [30]. Lorazepamul enteral poate fi folosit pentru trecerea de la midazolamul intravenos, iar introducerea timpurie a lorazepamului enteral este asociată cu o reducere a duratei șederii în spital [31]. Midazolamul și antagonistul receptorului NMDA, ketamina, au efecte secundare mai puțin severe decât tiopentalul la pacienții cu status epileptic refractar la benzodiazepine.

**Imunoterapie.** Imunoterapia de primă linie (steroizi, imunoglobuline și plasmafereză) este de obicei ineficace, cu câteva excepții [32]; prin urmare, răspunsul la imunoterapia de primă linie reprezintă un



criteriu de excludere. Conform ipotezei actuale că FIRES este un proces autoinflamator [33], și bazându-ne pe un număr tot mai mare de rapoarte de cazuri cu efecte pozitive, imunoterapia de a doua linie ar trebui considerată ca o nouă imunoterapie de primă linie pentru FIRES. Posibil, imunoterapia de a doua linie este unica abordare terapeutică cauzală disponibilă în prezent; prin urmare, aceasta ar trebui utilizată cât mai devreme posibil, necesitând o competență în administrarea sa. Efectul benefic al anakinrei, un antagonist al receptorilor IL-1 uman utilizat frecvent în reumatologia pediatrică, a fost raportat cel mai frecvent [34–36]. Anakinra trebuie administrată pentru un minim de 21 de zile [27]. S-au raportat și tratamente de succes pe durate de mai multe luni [35]. Anakinra este administrată în mod regulat subcutanat de două ori pe zi la început, deși administrarea intravenoasă este și ea o opțiune posibilă. Au fost descrise utilizări de doze foarte mari în cazul furtunii de citokine caracteristică limfohistiocitozei hemofagocitare (HLH) sau sindromului de activare macrofagală și HLH SNC-refractor, deși aceste indicații și rute de administrare sunt off-label. Cu toate acestea, aceste date și severitatea bolii susțin raționamentul pentru utilizarea intravenoasă de doze foarte mari de anakinra ca tratament de primă linie pentru FIRES.

Administrarea intratecală de anakinra a fost studiată doar în modele animale. Deoarece constatările la nivelul LCR sunt de obicei normale, o barieră hemato-encefalică intactă este mai probabil să fie depășită prin administrarea intratecală de dexametazonă, care a fost raportată într-o serie mică de cazuri ce a inclus șase copii cu FIRES [8]. Având în vedere că au fost observate cazuri refractare la anakinra, în pofida unei doze mari de 20 mg/kg/zi [37], administrarea intratecală de dexametazonă ar putea deveni terapia imunologică primară în viitor, cu excepția cazului în care administrarea intratecală de anakinra va fi, de asemenea, introdusă la om. Este important de menționat că administrarea intratecală a corticosteroizilor poate menține un efect terapeutic mai persistent decât administrarea intravenoasă; prin urmare, locul administrării ar putea fi mai important decât tipul specific de corticosteroid. Aceasta sugerează că perfuzia sistemică continuă de dexametazonă sau metilprednisolon mimează efectul intratecal. Tocilizumab, un antagonist al receptorilor IL-6, este indicat pentru cazurile refractare la anakinra sau utilizat în locul anakinrei [38, 39]. Totuși, spre deosebire de terapiile țintite pe un singur factor, precum anakinra sau tocilizumab, efectul mecanistic complex al dexametazonei ar putea juca un rol esențial în suprimarea simultană a multiplelor factori inflamatori [14].

**Dieta ketogenică** ar trebui inițiată cât mai devreme posibil, înainte de apariția complicațiilor intestinale asociate anesteziei, și poate fi administrată și intravenos, așa cum este descris într-un ghid practic [40]. Au fost raportate cazuri în care inițierea timpurie a unei diete ketogenice a condus la îmbunătățirea funcției cognitive [41], iar o revizuire sistematică a literaturii a evidențiat rezultate favorabile în faza acută [42]. În absența acesteia, prognosticul poate fi nefavorabil [43]. Tulburările mitocondriale trebuie atent luate în considerare în cazurile cu prezentări asemănătoare FIRES, caracterizate prin întârziere în dezvoltare și debut precoce. Această precauție este esențială, având în vedere riscul potențial de insuficiență hepatică fatală indusă de dieta ketogenică la acești pacienți [26].

**Cannabidiol** este considerat a avea efecte anti-excitatorii și antiinflamatorii. Totuși, s-a ajuns la un consens între experții internaționali că dovezile actuale nu susțin în mod clar utilitatea cannabidiolului ca tratament de primă linie. O atenție specială ar trebui acordată interacțiunilor medicamentoase cu cannabidiolul [44].

**Condiții de mediu optime.** Temperatura corporală ridicată, zgomotul și atingerea pot declanșa convulsii suplimentare; prin urmare, ar trebui căutate măsuri de hipotermie terapeutică ușoară și reducerea



stimulilor, ceea ce este dificil de realizat în unitatea de terapie intensivă, deși experții internaționali au ajuns la un consens că dovezile nu susțin utilizarea hipotermiei terapeutice ca tratament de primă linie [44].

**Tabelul 2. Faza acută a FIRES [26]**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Opțiuni terapeutice</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Primă alegere (mecanisme de acțiune GABAergice, inducătoare de acidoză sau de cetoza):</i>                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Fenobarbital:</b> perfuzie cu doze mari ( $1 \times 10$ mg/kg pe parcursul a 15 minute, urmată de 1 mg/kg/oră, ulterior crescută la fiecare 6 ore cu 0.5 mg/kg/oră până la un maximum de 3 mg/kg/oră; niveluri plasmatice: 100–180 mg/L) sub control EEG conform protocolului standardizat [45] |
| <b>Sulthiame:</b> 10–30 mg/kg/zi                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Clobazam:</b> 10–60 mg/zi în status epileptic [30]                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Lorazepam:</b> conversie calculată din perfuzia de midazolam la lorazepam enteral în patru doze zilnice [31]                                                                                                                                                                                    |
| <b>Midazolam:</b> 0.12–1.92 mg/kg/oră în status epileptic refractar                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dieta ketogenică</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Imunoterapie:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Anakinra:</b> $2 \times 5$ mg/kg/zi subcutanat, sau posibil mai eficient, dar off-label: 100 mg IV bolus, urmat de 2 mg/kg/oră ca perfuzie continuă timp de 72 ore                                                                                                                              |
| <b>Dexametazonă:</b> 0.15–0.25 mg/kg intratecal, repetat de patru ori sau mai mult, la intervale de 1–6 săptămâni [8]                                                                                                                                                                              |
| <b>Tocilizumab</b> (în cazuri refractare la anakinra sau în locul anakinrei): 8 mg/kg sau 12 mg/kg la intervale de 2 săptămâni cu patru doze pe o perioadă de 8 săptămâni sau 4 mg/kg cu o a doua doză după 1 săptămână                                                                            |
| <i>Opțiuni fără suficiente dovezi, dar cu efecte favorabile în serii de cazuri:</i>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Cannabidiol:</b> până la 25 mg/kg/zi                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hipotermie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Opțiuni suplimentare:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ketamină:</b> 2.5–10 mg/kg/oră în SRSE                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Cloral hidrat:</b> de exemplu, $4-8 \times 1000$ mg/zi                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Levetiracetam:</b> 50–60 mg/kg/zi                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Brivaracetam:</b> IV                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Lacosamidă:</b> enteral în FIRES, 10 mg/kg IV doză de încărcare, sau prima doză în status epileptic de debut                                                                                                                                                                                    |
| <b>Perampanel:</b> 4–12 mg/zi                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Lidocaină</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Anestezice inhalatorii:</b> Raport pozitiv de caz cu sevofluran combinat cu schimb plasmatic simultan; raport negativ de caz cu isofluran, posibil din cauza neurotoxicității                                                                                                                   |
| <b>Terapie electroconvulsivantă</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Stimulare nervoasă vagală</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Faza cronică.** Faza cronică durează mult mai mult decât faza acută, iar tratamentul este extrem de dificil și trebuie abordate multiple probleme pe termen lung, cum ar fi consecințele neuropsihologice. Numărul supraviețuitorilor din faza acută este în creștere, de aceea eforturile de colaborare sunt esențiale pentru îmbunătățirea îngrijirii în faza cronică. Faza post-acută și cronică a FIRES se caracterizează prin epilepsie refractară. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor este indicată din cauza interacțiunilor farmacocinetice multiple și imprevizibile. Medicamentele anticonvulsivante mai eficiente în FIRES și opțiunile terapeutice suplimentare sunt prezentate în *tabelul 3* [26].

A fost raportat un efect terapeutic în cazuri izolate cu aproape toate medicamentele anticonvulsivante, cum ar fi oxcarbazepina, rufinamida, stiripentolul, lacosamida, zonisamida, pregabalina, perampanelul, brivaracetamul, felbamatul, bromura și vigabatrina; a fost raportată și stimularea nervului vag [55]. Dieta ketogenică poate provoca pierderea apetitului.

Într-un studiu retrospectiv, au fost frecvent observate tulburările de comportament și cognitive în cazurile de FIRES, fiind probabil consecința procesului patologic subiacent, a convulsiilor, a medicamentelor anticonvulsivante sau a unei combinații a acestora [26]. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită deteriorării ulterioare a comportamentului și cogniției din cauza medicamentelor anticonvulsivante adesea sedative. Unele cazuri pot beneficia de clobazam, deși are efecte potențiale sedative. Au fost indicate terapii specifice pentru tulburările de comportament. Imunoterapia clasică de primă linie (steroizi, imunoglobuline sau plasmăpereză) poate fi utilă doar într-un singur caz, mai ales dacă a fost eficientă în faza acută. Imunoterapiile de a doua linie, cum ar fi anakinra și tocilizumab, ar trebui, de asemenea, luate în considerare, deoarece au fost raportate mai multe cazuri pozitive. Convulsiile sunt în mare parte multifocale; prin urmare, chirurgia epilepsiei nu este o opțiune realistă pentru tratamentul FIRES [26].

**Tabelul 3. Faza cronică a FIRES**

|                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Opțiuni terapeutice:</b>                                                                                                                                                                                          |
| <i>Primă alegere:</i>                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sulthiame:</b> cel puțin 10 mg/kg/zi dacă este tolerat, până la 10–30 mg/kg/zi în cazul politerapiei                                                                                                              |
| <b>Clobazam:</b> până la $2 \times 0.5$ mg/kg/zi                                                                                                                                                                     |
| <b>Fenobarbital:</b> posibil mai dăunător pentru cogniție decât clobazam                                                                                                                                             |
| <b>Cannabidiol:</b> 7–25 mg/kg/zi                                                                                                                                                                                    |
| <b>Dieta ketogenică</b> poate fi încă eficientă chiar și în faza cronică                                                                                                                                             |
| <i>Imunoterapie:</i>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Anakinra:</b> terapie > 12 luni și utilizare benefică chiar și după începutul terapiei, chiar și la mulți ani după debutul FIRES, s-au raportat cazuri; durata și metoda de retragere sunt în prezent necunoscute |
| <b>Tocilizumab</b> după ineficacitatea anakinrei                                                                                                                                                                     |
| <i>Opțiuni suplimentare:</i>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Lamotrigină:</b> în special pentru tulburările de comportament                                                                                                                                                    |
| <b>Valproat, fenitoina, oxcarbazepina, levetiracetam, lacosamida, perampanel, vigabatrina, bromura, rufinamida și zonisamida:</b> Eficiente doar în cazuri izolate, dar în general ineficiente                       |
| <i>Neurostimulare:</i>                                                                                                                                                                                               |
| <b>Stimularea nervoasă vagală:</b> Foarte puține date disponibile; nu este eficientă în toate cazurile                                                                                                               |
| <b>Neurostimularea receptivă sau stimularea cerebrală profundă:</b> primele rapoarte pozitive de cazuri                                                                                                              |
| <i>Opțional pentru crize în grup:</i>                                                                                                                                                                                |
| <b>Clobazam, fenobarbital, cloral hidrat</b> (de exemplu, $4-8 \times 1000$ mg/zi), și <b>clonazepam</b>                                                                                                             |

Acest tabel oferă o gamă de opțiuni terapeutice pentru faza cronică a FIRES, care variază de la tratamente convenționale și opțiuni experimentale la neurostimulare. În această fază, managementul se concentrează pe controlul crizelor și îmbunătățirea calității vieții, dar și pe abordarea efectelor secundare ale tratamentelor.

**Concluzii.** Conform clasificării actuale ILAE (Ligii Internaționale de Combateră a Epilepsiei), evoluția clinică, tipul crizelor, caracteristicile EEG, analiza LCR și constatările IRM definesc FIRES ca

un sindrom epileptic asociat cu deteriorare neurologică progresivă la copii de vârstă școlară. Datorită rarității acestei afecțiuni, nu există studii clinice randomizate disponibile. Diagnosticul trebuie suspectat și stabilit cât mai precoce pentru a permite ajustarea rapidă a terapiei statusului epileptic și inițierea timpurie a imunoterapiei țintite, ceea ce poate îmbunătăți prognosticul, mai ales în cazurile criptogenice cu manifestări tipice. Totuși, evoluția bolii pare să fie influențată mai degrabă de vulnerabilitatea individuală decât de strategia terapeutică utilizată, iar timpul până la remisiunea spontană a activității epileptice inițiale poate avea un impact mai mare asupra evoluției decât intervențiile terapeutice. Identificarea cauzei subiacente este esențială pentru a transforma FIRES într-o afecțiune potențial curabilă. Progresele în cercetare, dezvoltarea unor modele terapeutice mai precise și identificarea unor biomarkeri relevanți ar putea deschide calea către tratamente mai eficiente și, eventual, către o posibilă vindecare.

## Bibliografie

1. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/fires-overview.html>
2. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. In: *Epilepsia* 2018;59:739–44.
3. Pavone P, Corsello G, Raucci U, et al. Febrile infection-related Epilepsy Syndrome (FIRES): a severe encephalopathy with status epilepticus. Literature review and presentation of two new cases. In: *Ital J Pediatr* 2022;48:199.
4. Gopaul MT, Hanin A, Cespedes J, et al. The seasonality of new-onset refractory status epilepticus (NORSE). In: *Epilepsia* 2023. <https://doi.org/10.1111/epi.17606>.
5. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, et al. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the sparks before the blaze. In: *Epilepsia* 2017;58:1340–8.
6. Soler-Wenglein J, Kluger G, et al. No evidence of neuronal/glial autoantibodies in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a retrospective clinic-serologic analysis. In: *Front Neurosci* 2023;17:1221761.7.
7. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. In: *Epilepsia* 2019;60:1678–88.
8. Horino A, Kuki I, Inoue T, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. In: *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:645–55.
9. Ritter LM, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). In: *Pract Neurol* 2021;21:119–27.
10. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, et al. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy. In: *Ann Neurol* 2019;85:526–37.
11. van Baalen A, Vezzani A, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. In: *Neuropediatrics* 2017;48:5–18.
12. Hsieh MY, Lin JJ, Hsia SH, et al. Diminished toll-like receptor response in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). In: *Biomed J* 2020;43:293–304.
13. Lin WS, Hsu TR. Hypothesis: febrile infection-related epilepsy syndrome is a microglial NLRP3 inflammasome/IL-1 axis-driven autoinflammatory syndrome. In: *Clin Transl Immunol* 2021;10:e1299.
14. Howe CL, Johnson RK, Overlee BL, et al. Drug-resistant seizures associated with hyperinflammatory monocytes in FIRES. In: *Ann Clin Transl Neurol* 2023. <https://doi.org/10.1002/acn3.51755>.
15. De Campo D, Xian J, Karlin A, et al. Investigating the genetic contribution in febrile infection-related epilepsy syndrome and refractory status epilepticus. In: *Front Neurol* 2023;14:1161161.
16. Helbig I, Barcia G, Pendziwiat M, et al. Whole-exome and HLA sequencing in Febrile infection-related epilepsy syndrome. In: *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1429–35.
17. Van BA, Hausler M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: A case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. In: *Neuropediatrics* 2012; 43(4): 209-16.
18. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children. In: *Epilepsia* 2011; 52: 1956-65.
19. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018; 59: 745-52.
20. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: A study of 12 patients. In: *Seizure* 2013; 22: 553-9.
21. Farias-Moeller R, Bartolini L, et al. Early ictal and interictal patterns in FIRES: The sparks before the blaze. In: *Epilepsia* 2017; 58(8): 1340-8.
22. Meletti S, Giovannini G, et al. New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: Definition of the clinical and neuroimaging features. In: *Front Neurol* 2017; 8: 111.

23. Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. In: *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 6: 54-6. doi: 10.1111/epi.12278: 54-6.
24. Lee HF, Chi CS. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. In: *Seizure* 2018 6; 56: 53-59.
25. Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune epilepsies. In: *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24(3): 161-7.
26. Van Baalen, Andreas. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. In: *Seizure – European Journal of Epilepsy*, 2023, Volume 111, 215 – 222.
27. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a report from FIRES workshop. In: *Epilepsia Open* 2021;6:62–72.
28. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. In: *Epilepsia* 2011;52:1956–65.
29. Gunasekaran M, Reddi G, et al. A less aggressive approach to the management of super refractory status epilepticus. In: *J Pediatr Crit Care* 2021;8:95–8.
30. Mahmoud SH, Rans R. Systematic review of clobazam use in patients with status epilepticus. In: *Epilepsia Open* 2018;3:323–30.
31. Jain V, Konanki R, Chaitra R, Srivastava K, Sharma R. Enteral lorazepam is a promising weaning strategy for midazolam-responsive febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case series. In: *Epileptic Disord* 2022;24:1–11.
32. Coban Y, Akbas Y, et al. Combined immunoglobulin and plasmapheresis treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). In: *Transfus Apher Sci* 2022;61:103498.
33. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). In: *Seizure* 2019;68:72–8.
34. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. In: *Ann Neurol* 2016;80:939–45.
35. Lai YC, Muscal E, Wells E, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. In: *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2467–74.
36. Yang JH, Nataraj S, Sattar S. Successful treatment of pediatric FIRES with anakinra. In: *Pediatr Neurol* 2023; 2021114:60–1.
37. Yamanaka G, Ishida Y, Kanou K, et al. Towards a treatment for neuroinflammation in epilepsy: interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, as a potential treatment in intractable epilepsy. In: *Int J Mol Sci* 2021;22:6282.
38. Stredny CM, Case S, et al. Interleukin-6 blockade with tocilizumab in anakinra-refractory febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). In: *Child Neurol Open* 2020;7:1–5.
39. Girardin ML, Flamand T, Roignot O, et al. Treatment of new onset refractory status epilepticus/febrile infection-related epilepsy syndrome with tocilizumab in a child and a young adult. In: *Epilepsia* 2023. <https://doi.org/10.1111/epi.17591>.
40. Farias-Moeller R, Bartolini L, et al. A practical approach to ketogenic diet in the pediatric intensive care unit for super-refractory status epilepticus. In: *Neurocrit Care* 2017;26:267–72.
41. Singh RH, Joshi SM, et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. In: *Pediatrics* 2014;134:e1431–5.
42. Kessi M, Liu F, et al. Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: a systematic review. In: *Seizure* 2020;79:61–8.
43. Wang X, Gao X, Lu G, et al. The ketogenic diet for paediatric patients with super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. In: *Acta Epileptol* 2020;2:4. syndrome (FIRES): statements and supporting evidence. In: *Epilepsia* 2022;63:2840–64.
44. Wickström R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): statements and supporting evidence. In: *Epilepsia* 2022;63:2840–64.
45. Gulati S, Sondhi V, Chakrabarty B, et al. High dose phenobarbitone coma in pediatric refractory status epilepticus; a retrospective case record analysis, a proposed protocol and review of literature. In: *Brain Dev* 2018;40:316–24.
46. Nabeela, Anderson Dustin, Jirsch Jeffrey. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates With Poor Functional Outcome and Death. In: *Frontiers in Neurology*. 2021, Vol.-12. DOI=10.3389/fneur.2021.686521. ISSN=1664-2295



# TERAPIA ȚINTITĂ ÎN EPILEPSIILE METABOLICE ÎNNĂSCUTE – CAZ CLINIC PEDIATRIC

Cornelia Călcii<sup>1, 2, 4</sup>, Mădălina Cebuc<sup>1, 3</sup>, Irina Istratuc<sup>1, 2, 4</sup>,  
Elena Capestru<sup>1, 2, 4</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Mother and Child Institute IMSP, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>3</sup>Diomid Gherman Institute of Neurology and Neurosurgery, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>4</sup>Neurobiology and Medical Genetics Laboratory, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

## Rezumat:

**Introducere.** Epilepsiile metabolice înnăscute (EMI) sunt afecțiuni rare, farmacorezistente, care influențează semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților pediatrici. Studiul își propune să sublinieze perspectivele promițătoare ale screeningului genetic precoce și ale tratamentelor țintite personalizate, de tip patogenetic.

**Prezentare de caz.** Pacient de sex masculin, în vârstă de 3 ani, internat la Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova, cu epilepsie rezistentă la tratament medicamentos, este investigat genetic, identificându-se o mutație a enzimei codificate de gena **PSAT1**, implicată în calea metabolică a **L-serinei**. Deși nu a răspuns la tratamentele antiepileptice tradiționale, sub terapie de substituție cu **L-serină 40 mg/kg/zi**, s-a obținut controlul complet al crizelor în decurs de două luni.

**Discuții.** În absența unor trăsături clinice distinctive pentru EMI, atenția la factorii de risc și testarea genetică sunt esențiale. Identificarea precoce și inițierea timpurie a terapiilor țintite, precum terapia de substituție utilizată în acest caz, reprezintă factori-cheie în limitarea sechelelor induse de crizele epileptice necontrolate. Cu toate acestea, accesul la terapii țintite în Republica Moldova este îngreunat din cauza lipsei disponibilității tratamentelor și a costurilor ridicate pe termen lung.

**Concluzie.** Screeningul genetic, terapiile personalizate și îmbunătățirea accesului la opțiuni de tratament țintit sunt esențiale pentru rezultate mai bune în epilepsiile metabolice înnăscute la copil.

**Cuvinte-cheie:** epilepsie metabolică înnăscută; crize epileptice; terapie țintită.

## Abstract: TARGETED THERAPY IN CONGENITAL METABOLIC EPILEPSIES – A PEDIATRIC CASE

**Introduction.** Inborn metabolic epilepsies (IME) are rare pharmacoresistant disorders that significantly impact prognosis and quality of life of paediatric patients. The study aims to underline the promising prospects of early genetic screening and personalized targeted pathogenetic treatments.

**Case presentation.** A 3-year-old male patient admitted at the Institute of Mother and Child, in Republic of Moldova, presenting drug-resistant epilepsy is genetically tested identifying the mutation of the enzyme codified by PSAT1 gene involved in the metabolic pathway of L-serine. Although unresponsive to traditional antiepileptic drugs, when placed on replacement therapy with L-serine 40 mg/kg/day full control of seizures is obtained in 2 months.

**Discussions.** In the absence of distinctive features for EMI, paying attention to risk factors and genetic testing is of the essence. Early identification and initiation of targeted therapies such as replacement therapy used in this case is key limiting sequelae induced by uncontrolled seizures. However, access to targeted care in Republic of Moldova is hampered due to the unavailability of therapies and high long-term costs.

**Conclusion.** Genetic screening, personalized therapies and improved access to targeted treatment options is crucial for better outcomes in paediatric innate metabolic epilepsy.

**Key words:** Inborn metabolic epilepsy; seizures; targeted therapy.

## INTRODUCERE

Epilepsiile metabolice înnăscute (EMI) sunt un grup de erori înnăscute de metabolism (IEM) care se manifestă prin crize convulsive. Fiind rare și cu tablouri clinice diverse, tratamentul lor este în prim plan simptomatic, însă frecvent aceste forme de epilepsii sunt farmacorezistente ceea ce afectează semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților(1).

Posibilitățile moderne de investigare genetică și moleculară au permis dezvoltarea unor tactici de tratament patogenetice. La momentul actual se estimează în jur de 18% din EMI cu capacitate de răspuns la corectarea căii metabolice afectate(2). Inițiate precoce, aceste tactici terapeutice personalizate pot modifica substanțial dezvoltarea neurocognitivă a copilului și ulterioarele complicații asociate bolii(1,3).

Studiul explorează importanța screening-ului precoce și a testării genetice în stabilirea diagnosticului epilepsiilor metabolice înăscute și a tacticilor de tratament personalizate în baza unui caz clinic rezolvat. Astfel, se dorește sublinierea impactului negativ al epilepsiilor tratate parțial sau farmacorezistente și necesitatea facilitării accesului la tratamente patogenice inovative, cum ar fi terapiile de substituție metabolică, în Republica Moldova.

## PREZENTAREA CAZULUI CLINIC

Un pacient de 3 ani și 8 luni, gen masculin, prezentând: crize convulsive generalizate și retard în dezvoltarea neuropsihică (scala Wechsler 65 puncte) a fost preluat de către echipa neurologică din cadrul centrului medical terțiar IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Este primar diagnosticat cu epilepsie de etiologie în curs de evaluare confirmată electroencefalografic (EEG) prin identificarea complexelor de vârf undă lentă izolate primar generalizate și a complexelor poli-vârf undă lentă. Rezultatele rezonanței magnetice cerebrale fără contrast sunt inconclusive: prezența unor focare gliotice unice în substanța albă periventricular bilateral în lobii frontali. Anamneză eredocolaterală este neagravată.

Se decide inițierea tratamentului antiepileptic cu valproat 30mg/kg/zi. Pe parcursul reevaluărilor mensuale se recurge la asocierea levitiracetamului 40mg/kg/zi, apoi și a clonazepamului 0,05mg/kg/zi. Deocamdată, se constată epilepsie rezistentă la tratament persistând crize convulsive atonice și absențe confirmate EEG. Se decide efectuarea panelului genetic pentru epilepsie și se identifică deficiența enzimei fosfoglicerat aminotransferaza 1 (mutația c.777A>T în exonul 7 al genei PSAT1, locus chr9:8093262, transmitere autosomal dominantă, conform criteriilor ACMG, cu semnificație clinică incertă (clasa3)).

Corepunzător rezultatelor genetice obținute, se inițiază tratamentul patogenetic cu L-serină 500mg/kg/zi divizat în trei prize cotidiene. În dinamică, starea pacientului este cu ameliorare: crizele convulsive s-au rarefiat pe parcursul primei luni, cu dispariția totală a acestora peste două luni; ameliorarea performanțelor neuropsihice (scala Weschler 80 puncte). Trebuie de precizat că tratamentul este inițiat la 6 luni de la adresarea primară ceea ce rezultă din perioada prelungită de evaluare clinică, dificultăților de acces (logistic și financiar) la investigațiile genetice și la tratament.

## DISCUȚII

Termenul „erorile înăscute ale metabolismului” este o umbrelă pentru o gamă foarte variată de mutații genetice, multe dintre acestea traducându-se clinic prin epilepsie(2). O revistă sistematică a studiilor publicate până în iulie 2023 în bazele de date OMIM, HGMD și PubMed a permis identificarea a 2 946 gene asociate cu epilepsia: gene potențial asociate epilepsiei – 49%; gene asociate epilepsiei – 33%; gene epileptice asociate neurodezvoltării – 12%; gene epileptice – 6% (4,5). Clasificarea patofiziologică EMI facilitează înțelegerea contribuției acestor mutații în geneza convulsiilor prin alterarea a multiple căi metabolice esențiale. Astfel, se disting trei categorii principale în baza substratul afectat care pot fi acumulări sau deficit de: moleculele de dimensiuni mici (ex.: aminoacizii, intermediarii ciclului ureei, co-factorii, etc), moleculele complexe (ex.: glicogenul, glicosaminoglicanii, fosfolipidele, etc.) și defectele metabolismului energetic (ex.: afecțiuni mitocondriale, ale canalelor ATP dependente, etc.)(2,6).

Corelarea fenotipului clinic observat cu o mutație bine precizată este complicată, în majoritatea situațiilor fiind prezentă heterogenitate genetică sau de locus(7). În cazul pacientului descris, este identificată hipo-/aproducția L-serinei rezultată din alterarea activității enzimei precursor codificate de gena PSAT1. Trebuie de subliniat că mutația altor enzime din calea sa anabolică ar fi putut prezenta mutații, precum fosfoglicerat dehidrogenaza (PGDH) sau fosfoserina fosfataza (PSP)(8,9). L-serina are efecte pleiotrope, bine stabilite în menținerea homeostaziei, multiple dintre acestea fiind implicate în

modularea activității neuronale (10). Totuși, din punct de vedere clinic, stabilirea unui diagnostic precis rămâne imposibilă în lipsa unor simptome distinctive, iar diferențierea de alte forme de epilepsii nu ar fi fost realizabilă fără o evaluare genetică (7,11). În unele EMI frecvent întâlnite în practica neuro-pediatrică, precum epilepsiile dependente de piridoxină, inițierea testului diagnostic prin administrarea substitutivă al acesteia în doze înalte poate fi folosită (6,12,13). Însă, metoda nu garantează identificarea etiologiei, care poate ascunde în timp complicații din partea altor sisteme de organe, și include riscuri în sine.

În fața primelor semne sugestive EMI, este imperativă investigarea acestei ipoteze prin testare genetică, în special în cazul pacienților cu susceptibilitate crescută (13). Astfel, nou născuții, cei cu epilepsii refractare și convulsii mioclonice constituie un grup de risc înalt, iar identificarea precoce a etiologiei metabolice ar putea ulterior influența semnificativ evoluția maladiei (2). Printre indicatorii relevanți pentru suspectarea EMI se include: afectarea multisistemică cu analize de laborator de rutină anormale, convulsii ce apar post-prandial sau la accentuarea catabolismului; regresia sau stagnarea dezvoltării neuropsihice; inclusiv prezența anamnezei eredocolaterale pozitive (2,9,13). Managementului inefficient și tardiv a crizelor convulsive duce la pierderi neuronale semnificative ce rezultă în sechele neurocognitive semnificative (14). Fapt susținut de observările efectuate asupra evoluției pozitive a pacientului studiat pe fondul terapiei patogenice. La moment nu a fost stabilit un standard de aur în strategia diagnosticării genetice EIM (13). Astfel, tactica folosită actualmente presupune testarea inițială a panelului genic pentru cele mai comune forme de epilepsii, microarray chromosomal și secvențierea exomilor (WES, din eng. „*whole exome sequencing*”) (6). În lipsa elucidării etiologiei, se poate efectua secvențierea întregului genom (WGS, din eng. „*whole genome sequencing*”), al ADN-ului metilat sau screeningul metabolomic (6,15).

Progresul științific în domeniul inginerii moleculare și genice permite astăzi identificarea substratului defect și aprecierea posibilității corectării acestuia prin terapia țintită. Acestea se pot baza pe diete specifice (precum cea ketogenică), substituirea precursorilor, cofactorilor sau a enzimelor defecte, stimularea unor căi metabolice alternative, editare genetică sau oligonucleotide antisens (6,12,16–18). Deocamdată, la moment majoritatea EMI nu pot fi tratate și reprezintă o sursă de morbiditate și mortalitate înaltă (2). În cazul EMI prin deficit de L-serină sau piridoxină lipsa acestora poate fi suplinită prin administrare exogenă. Cazuri clinice comparabile celui prezentat notează eficiența terapeutică a dozelor înalte de preparate, în mediu situate între 500-700mg/kg/zi (9,11) – semnificativ mai crescute celor de 40mg/kg/zi administrate. Există variabilitate individuală asociată tipului și severității defectului, vârstei de debut și particularităților de metabolizare care contribuie oscilarea dozelor.

În prezent, în Republica Moldova, accesul pacienților la tratamente patogenetice în cazul IEM este limitat din mai multe considerente. În primul rând, există un număr restrâns de paneluri genetice care pot fi investigate în cadrul spitalelor publice și care sunt acoperite de Casa Națională de Asigurări Medicale (CNAM), cum ar fi panelul pentru epilepsii care analizează cele mai frecvente mutații cunoscute, dar nu și WGS. Deși laboratoarele private oferă o gamă variată și în continuă expansiune de teste genetice, acestea sunt inaccesibile din punct de vedere financiar pentru majoritatea familiilor. Mai mult, WGS nu este disponibilă în țară, iar pacienții care își permit sunt direcționați către centre de peste hotare – cel mai frecvent în București. Un alt aspect important este costul ridicat al terapiei personalizate (1), care în Republica Moldova nu este compensat CNAM. Agentul terapeutic frecvent necesită a fi comandat și importat, iar pe cât substanța activă este mai dificil de sintetizat, pe atât costul dozei atinge prețuri exorbitante. Aceste probleme de accesibilitate sunt regăsite și la nivel internațional (1,2).

## CONCLUZII

În concluzie, screening-ul genetic precoce și abordările terapeutice personalizate sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognozei pacienților cu epilepsii metabolice înnăscute, în special în contextul convulsiilor farmacorezistente. Progresul tratamentelor patogenetice, cum ar fi terapia de substituție metabolică, prezintă perspective promițătoare pentru a modula progresia bolii și a îmbunătăți calitatea vieții. Extinderea accesibilității populației pediatrice care suferă de EMI la aceste terapii inovative este crucială pentru îmbunătățirea calității vieții.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Harings T, Neiningen MP, Eisenhofer S, et al. The impact of a child's inborn error of metabolism: the parents' perspectives on restrictions, discrimination, family planning, and emergency management. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;6:1-9.
2. Tumiene B, Ferreira CR. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. *Genes (Basel).* 2022;13(508). doi:<https://doi.org/10.3390/genes13030508>
3. Piekarz J, Zych K. New Pharmacological Therapies in the Treatment of Epilepsy in the Pediatric Population. *J Clin Med.* 2024;13(3567).
4. Zhang M wen, Liang X yu, Wang J, et al. Seizure : European Journal of Epilepsy Epilepsy-associated genes : an update. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2024;116(September 2023):4-13. doi:10.1016/j.seizure.2023.09.021
5. Jie W, Zhi-Jian L, Liu L, et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2017;44. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.030
6. Pearl PL, Latzer IT, Lee HHC, Rotenberg A. New Therapeutic Approaches to Inherited Metabolic Pediatric Epilepsies. *Neurology.* 2023;101(3):124-133. doi:10.1212/WNL.0000000000207133
7. Demarest ST, Brooks-kayal A. From molecules to medicines : the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:735-745. doi:10.1038/s41582-018-0099-3
8. Shen Y, Peng Y, Huang P, Zheng Y, Zhu M, Hong D. Juvenile-onset PSAT1-related neuropathy : A milder phenotype of serine de fi ciency disorder. *Front Genet.* 2022;(August). doi:10.3389/fgene.2022.949038
9. Crabben SN Van Der, Koning TJ De. Serine Deficiency Disorders. *GeneReviews.* 2023;Jun 22:1-20.
10. Holecek M. Serine Metabolism in Health and Disease and as a Conditionally Essential Amino Acid. *Nutrients.* 2022;14(1987). doi:10.3390/nu14091987
11. Koning TJ De. Amino acid synthesis deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(4):609-620. doi:10.1007/s10545-017-0063-1
12. Lin V, Lee L, Kar B, et al. Treatment , Therapy and Management of Metabolic Epilepsy : A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(871). doi:10.3390/ijms19030871
13. Karnebeek CDM Van, Sayson B, Lee JY, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy : A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol.* 2018;9(December). doi:10.3389/fneur.2018.01016
14. Tolchin B, Hirsch LJ, Lafrance WC. Neuropsychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(2):275-290.
15. Bodian DL, Kothiyal P, Hauser NS. Pitfalls of clinical exome and gene panel testing : alternative transcripts. *Genet Med.* 2019;21(5):1240-1245. doi:10.1038/s41436-018-0319-7
16. Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic Control of Epilepsy : A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11(December):1-16. doi:10.3389/fneur.2020.592514
17. Vezyroglou K, Cross JH. Targeted Treatment in Childhood Epilepsy Syndromes. *Curr Treat Options Neurol.* Published online 2016. doi:10.1007/s11940-016-0407-4
18. Urbańska SM, Leśniewski M, Welian-polus I. Epilepsy diagnosis and treatment in children – new hopes and challenges – literature review. *J Pre-Clinical Clin Res.* 2024;18(1):40-49. doi:10.26444/jpcrr/185469

### *Autor corespondent:*

Cornelia Calciî, asist. univ, dr. șt. med.

Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

„Nicolae Testemițanu”, str. Burebista, 93, MD-2062, Chișinău, Republica Moldova e-mail: [cornelia.calcii@usmf.md](mailto:cornelia.calcii@usmf.md)

Tel: 069614333

# ASPECTE CLINICO-GENETICE ȘI DE DIAGNOSTIC ÎN SINDROMUL PFEIFFER LA COPII

Sprincean Mariana<sup>1,2,3</sup>, Hadjiu Svetlana<sup>1,2,3</sup>, Sprincean Serghei<sup>5</sup>, Badan Liliana<sup>1</sup>, Racoviță Stela<sup>1,4</sup>, Dumitraș Aliona<sup>1</sup>, Revenco Ninel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup> Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală din cadrul Centrului de sănătate a creierului, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>4</sup> Laboratorul de Genetică din cadrul Centrului de medicină personalizată, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>5</sup> Universitatea de Stat din Moldova

<sup>6</sup> IMSP Spitalul Clinic Municipal "Gheorghe Paladi"

## Rezumat:

Sindromul Pfeiffer (sindromul Acrocefalosindactilie tip 5 – ACS 5, SP) reprezintă o patologie genetică rară, cu mod de transmitere autozomal-dominant și variabilitate redusă, caracterizată prin asocierea craniosinostozei, sindactiliei parțiale a degetelor mâinii și picioarelor și degete mari late la mâini și picioare, deviate medial de celelalte degete și este cauzat de mutații heterozigote ale genei FGFR1 de pe cromozomul 8p11.22-p12 sau genei FGFR2 de pe cromozomul 10q25-q26. Frecvența bolii este de 1 la 100 000 de nou-născuți. **Scopul studiului:** Descrierea particularităților polimorfismului clinico-genetic al SP pe baza gradului de severitate prin prisma prezentării unui caz clinic. **Material și metode:** La IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi a fost evaluat cazul clinic a unei fete cu vârsta de 2 săptămâni, cu simptome clinice sugestive pentru o patologie genetică. Examinări: CT cerebral, ultrasonografia organelor interne, neurosonografia, investigațiile biochimice și de laborator, cariotiparea, studiul

molecular-genetic. Rezultate: simptomele clinice prezente au fost sugestive pentru SP: dismorfism cranio-facial, craniosinostoză, cap mare cu fruntea înaltă în formă de "frunză de trifoi", ochi bombați, nas în formă de cioc, deviație medială a degetelor mâinilor. Cariotipul: 46, XY; Testul molecular-genetic: mutația genei FGFR1 de pe cromozomul 8p11.22-p12. Diagnosticul clinic: Sindromul Pfeiffer, tip II. Malformație congenitală cerebrală – agenezia corpului calos. Dereglări de tonus muscular. Hipotonie musculară. **Concluzii:** SP la copii este o patologie genetică extrem de rară, care poate influența în mod diferit manifestările clinice la pacienți și necesită o abordare complexă și multidisciplinară. Abordările clinico-genetice în cadrul consultului medico-genetic asociate cu realizarea metodelor de diagnostic neonatal la copiii cu SP pot reduce frecvența anomaliilor cromozomiale și a malformațiilor congenitale.

**Cuvinte-cheie:** sindromul Pfeiffer, craniosinostoză, hipotonie musculară, polimorfism, teste genetice.

## Summary: CLINICAL-GENETIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS IN PFEIFFER SYNDROME IN CHILDREN

**Background:** Pfeiffer syndrome (PS, Acrocephalosyndactyly syndrome type 5 – ACS 5) represents a rare genetic pathology, with autosomal- dominant mode of transmission and low variability, characterized by the association of craniosynostosis, partial syndactyly of the fingers and toes, and broad thumbs and toes, deviated medially from the other fingers and is caused by heterozygous mutations of the FGFR1 gene on the chromosome 8p11.22-p12 or the FGFR2 gene on chromosome 10q25-q26. The frequency of the disease is 1 in 100,000 newborns. **Aim of the study:** Description of the particularities of the clinical-genetic polymorphism of SP based on the degree of severity according to the presentation of a clinical case. **Material and methods:** At IMSP Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital, the clinical case of a 2-week-old girl with clinical symptoms suggestive of a genetic pathology was evaluated. Examinations: brain CT, ultrasonography of internal organs, neurosonography, biochemical and laboratory investigations, karyotyping, molecular-genetic study.

**Results:** the clinical symptoms present were suggestive of SP: craniofacial dysmorphism, craniosynostosis, large head with a high "cloverleaf" shaped forehead, bulging eyes, beak-shaped nose, medial deviation of the fingers. Karyotype: 46, XY; Molecular-genetic test: FGFR1 gene mutation on chromosome 8p11.22-p12. Clinical diagnosis: Pfeiffer syndrome, type II. Congenital cerebral malformation – corpus callosum agenesis. Muscle tone disorders. Muscle hypotonia. **Conclusion:** PS in children is an extremely rare genetic pathology, which can differently influence clinical manifestations in patients and requires a complex and multidisciplinary approach. Clinical and genetic approaches during genetic counseling combined with a number of new methods of neonatal diagnosis in patients with PS can reduce the frequency of chromosomal abnormalities and congenital malformations.

**Key words:** Pfeiffer syndrome, craniosynostosis, muscle hypotonia, polymorphism, genetic tests.



**Introducere.** Sindromul Pfeiffer (SP sau sindromul Acrocefalosindactilie tip 5 – ACS 5) reprezintă o patologie genetică rară, cu mod de transmitere autozomal-dominant și expresivitate variabilă, caracterizat prin asocierea craniosinostozei, sindactiliei parțiale a degetelor mâinii și picioarelor și degete mari late la mâini și picioare, deviate medial de celelalte degete [1]. Uneori, se poate constata hidrocefalia sau alte malformații congenitale cerebrale, ptoză severă, anomalii de dezvoltare ale organelor interne sau alte malformații viscerale și retardul în creștere.

Sindromul Pfeiffer poate fi cauzat de mutații heterozigote ale genei FGFR1 de pe cromozomul 8p11.22-p12 sau genei FGFR2 de pe cromozomul 10q25-q26 [2]. Totuși, aproximativ 40% din cazurile raportate nu au istoric familial și reprezintă o mutație „de novo”. Fenotipurile asociate de craniosinostoză, legate de mutațiile FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) din punct vedere clinic au fost definite mult timp înainte de a fi descoperită baza moleculară a acestui grup de tulburări. Frecvența bolii este de 1 la 100 000 de nou-născuți.

Sindromul Pfeiffer a fost descris pentru prima dată de Pfeiffer în anul 1964, care a observat 8 cazuri similare de patologie în trei familii. Principalele manifestări clinice la acești pacienți erau craniosinostoză, degetele mari late la mâini și picioare și sindactilia parțială. În anul 1971 Martsolf a descris cazul clinic al unui băiețel, mama și fratele căruia aveau aceeași afecțiune [3]. Cercetările au arătat că pentru această patologie este caracteristic modul de transmitere autozomal-dominant, cu penetranță completă și expresivitate variabilă.

SP este o afecțiune genetică în care suturile din craniu se închid înainte ca creierul să crească complet (craniosinostoză). Acest lucru provoacă deformări. Caracteristicile care conduc la un diagnostic de SP includ o față subdezvoltată sau scufundată, ochi bombați sau largi și un cap cu formă anormală [4].

Potrivit gradului de severitate al aspectului fenotipic, sindromul Pfeiffer se împarte în trei subtipuri clinice. Tipul 1 „clasic” al sindromului Pfeiffer implică indivizii cu manifestări de gravitate medie, precum brahicefalia, hipoplazia etajului mediu al feței, sindactilia degetelor mâinii și picioarelor, asociată cu inteligență normală și un pronostic de viață relativ favorabil. Tipul 2 constă în craniu sub forma „de trifoi” ce conduce la dificultăți în creșterea creierului, ptoza ce provoacă ulterior dereglări de vedere, degetele mari late și medial deviat de la mâini și picioare, anchiloza coatelor și genunchilor, grad variabil de brahidactilie, întârziere în dezvoltarea intelectuală, retard mental, risc crescut de deces precoce. Marea majoritate a pacienților cu sindromul Pfeiffer tip II decedează timpuriu sau chiar imediat după naștere de insuficiență respiratorie, din cauza malformațiilor congenitale cerebrale, prematurității și/sau complicațiilor postoperatorii. Tipul 3 este similar tipului 2, doar fără de craniu sub formă de trifoi. Din cauza multor trăsături clinice comune între cele trei tipuri de sindrom Pfeiffer pot să apară suprapuneri clinice [5,6].

Sindromul Pfeiffer poate fi diagnosticat prenatal prin ecografie, care constată craniosinostoză, hipertelorismul, ptoza, sindactilia cu degetul mare lat, sau molecular-genetic, când se cunoaște mutația la părinți. Testarea molecular-genetică este importantă pentru confirmarea diagnosticului [7,8].

Ținând cont de aceste argumente, **scopul studiului** de față constă în descrierea particularităților polimorfismului clinico-genetic al sindromului Pfeiffer (SP) pe baza gradului de severitate prin prisma prezentării unui caz clinic.

**Material și metode:** La IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi a fost evaluat cazul clinic al unui băiat cu vârsta de 2 săptămâni, cu simptome clinice sugestive pentru o patologie genetică. Examinări: CT cerebral, ultrasonografia organelor interne, neurosonografia, investigațiile biochimice și de laborator, cariotiparea, studiul molecular-genetic.

**Rezultate:** Raportăm cazul unei fete de 2 săptămâni cu simptome clinice prezente sugestive pentru SP: dismorfism cranio-facial, craniosinostoză, cap mare cu fruntea înaltă în formă de "frunză de trifoi", ochi bombați, nas în formă de cioc, deviație medială a degetelor mâinilor.

**Caz clinic:** copilul M, nou-născut în vârstă de 2 săptămâni, de sex feminin internat în secția Neurologie infantilă se prezintă cu date de acrocefalie, dismorfism cranio-facial, hipoplazia etajului mediu a feței, nasul mic cu rădăcina aplatizată, ochii antimongoloizi, hipertelorism, urechile ușor deformate, jos situate, brahidactilie, degetele mari late la mâini și picioare.

**Date anamnestice:** Născută la 07.01.2025 prin operație cezariană de la mama cu vârsta de 31 ani, din a I-a sarcină, I naștere termen de 38 săptămâni și 2 zile, prin operație cezariană de urgență, cu masa 2700 g, talia – 52 cm, perimetru cranian 35 cm, perimetru toracic 34 cm. Scorul Apgar 1' / 5' - 8/8 puncte.

**Anamneza sarcinii la mamă:** oligoamnios, operație cezariană. Din spusele mamei pe parcursul sarcinii a dezvoltat ITU, tratament antibacterian nu a administrat.



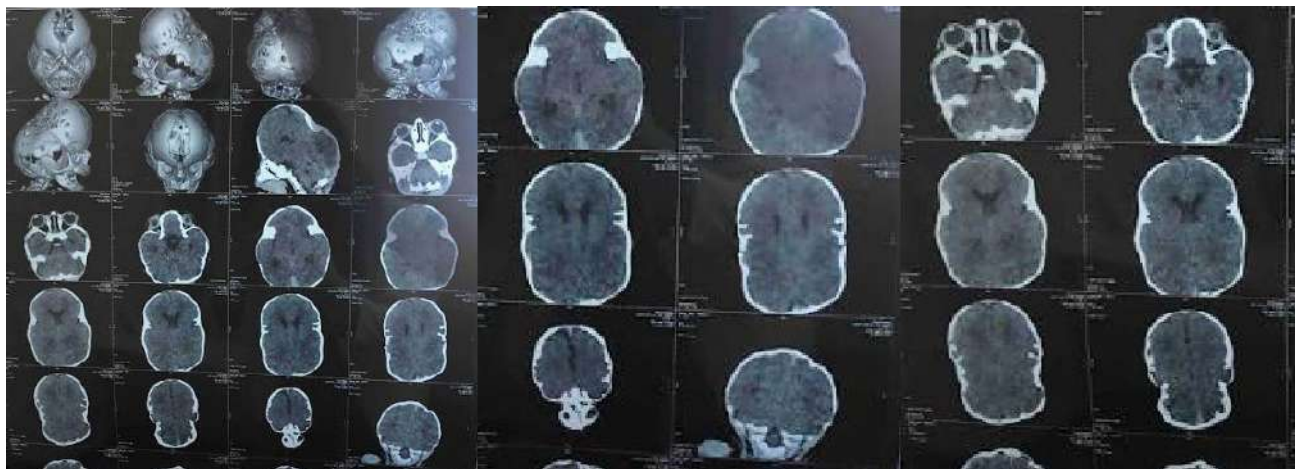
**La examenul primar al nou-născutului:** Starea generală satisfăcătoare, țipătul a fost imediat, de tonalitate înalt, poza semiflexio, tegumentele și mucoasele vizibile curate, roze, bontul ombilical în legătură, activitate motorie spontană, prezentă, tonusul muscular-hipotonus, reflexele neconditionate: labial+/-, de sugere+/-, de cercetare+/-, de apărare+, Babkin+, Peres+, Bauer+, Moro+, Galant+, de prehensiune+. Forma capului – în formă de trifoi, craniostenoză. Sutura craniană deschisă. Fontanela mare 3\*3cm, fontanela mică 1,5\*1,5cm. Forma cutiei toracice cilindrică puțin aplatizată, claviculele integre. În pulmoni respirație bronhoveziculară curată, raluri nu se ascultă FR 43 r/min. Zgomotele cordului ritmice sonore, sufluri supraadaugate nu se auscultă. FCC 142-144 b/min. Abdomenul moale, palpator, ficatul +1.5cm de la rebordul costal drept, splina la rebordul costal. Organele genitale externe dezvoltate, testicule coborâte în scrot. Starea sistemului osteoarticular la mișcări în volum deplin.

#### *Investigații:*

Renghenografia 07.01.2025. Cutia toracică – fără particularități, oasele tubulare fără particularități;

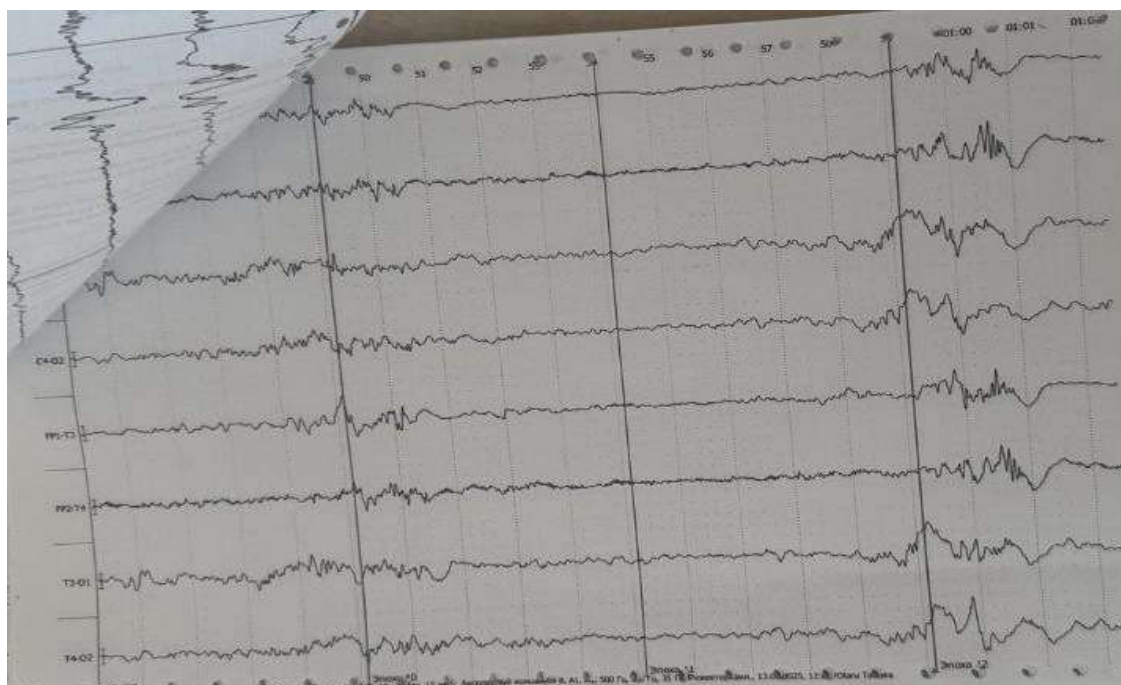
NSG creierului 07.01.2025. Concluzie: Anomalia de SNC – agenezia corpului calos;

CT cerebrală 08.01.2025. Concluzie: semne CT de anomalie de dezvoltare a craniului cerebral, posibil "craniu lacunar" (Luckenshadel). Dilatarea pronunțată a suturii metopice și suturilor squamoase. Sinostoza parțială a suturilor craniane, lamboide și sagitale. Agenezia corpului calos, chist al cavității septului pelucid.



**Fig. 1. CT cerebrală 08.01.2025 a nou-născutului cu SP**

EEG 08.01.2025. Concluzie: Pe fon de o hipovoltare difuză a amplitudinei biopotențialelor frecvent se înregistrează descărcări difuze de unde lente, vârfuri ascuțite, vârfuri complexe, vârfuri ușndă cu durata de 2-4 sec, întrerupte de traseul de bază (supression burst).



**Fig 2. EEG în stare de somn medicamentos.**

În baza cariotipului: 46, XY și testului molecular-genetic care a determinat mutația genei FGFR1 de pe cromozomul 8p11.22-p12 a fost posibil stabilirea Diagnosticului clinic: Sindromul Pfeiffer, tip II. Malformație congenitală cerebrală – agenezia corpului calos. Dereglări de tonus muscular. Hipotonie musculară.

**Concluzii la caz clinic:** SP la copii este o patologie genetică extrem de rară, care poate influența în mod diferit manifestările clinice la pacienți și necesită o abordare complexă și multidisciplinară. Abordările clinico-genetice în cadrul consultului medico-genetic asociate cu realizarea metodelor de



diagnostic neonatal la copiii cu SP pot reduce frecvența anomaliilor cromozomiale și a malformațiilor congenitale. Astfel, cazul nou-născutului discutat în cadrul acestui articol a fost sugestiv pentru o boală genetică rară, precum sindromul Pfeiffer. În cazul prezentat, copilul avea manifestări clinico-genetice progresive, diagnosticate pe baza unui patern de malformații craniene și faciale, destul de caracteristice. Aceasta semnifică necesitatea exminării molecular-genetice a tuturor copiilor suspecți pentru astfel de manifestări. În acest context, o atenție deosebită trebuie efectuată în cazul când identificăm fuziunea prematură a oaselor craniene, craniosinostoză în asociere cu sindactilia parțială, degetele mari, late și deviate medial de celelalte degete, ceea ce reprezintă criteriul diagnostic major al sindromului Pfeiffer.

**Discuții.** Sindromul Pfeiffer apare din cauza unei modificări genetice și anume a unei mutații care face ca o genă să nu funcționeze așa cum ar trebui. Cel mai adesea, această modificare este în gena *FGFR2* (receptorul factorului de creștere a fibroblastelor), dar poate fi și în gena *FGFR1*. Într-un caz, unele date din literatură descriu faptul că s-a găsit gena *FGFR3*. Modificarea genelor cauzează o comunicare greșită între factorii de creștere a fibroblastelor și receptori, ceea ce duce la închiderea suturilor dintre oase înainte ca creierul bebelușului să crească la dimensiunea normală în timpul dezvoltării fetale. Creșterea creierului împotriva oaselor închise a craniului pune presiune asupra oaselor, determinându-le să își schimbe forma și rezultă în formațiuni anormale în întregul corp [6,7].

Această mutație genetică se poate transmite de la un părinte, cer mai des autozomal-dominant într-un mod aleatoriu. Aceste noi modificări aleatorii (de novo) se întâmplă puțin mai mult la bărbații, care au peste 40 până la 45 de ani când se naște copilul.

Diagnosticul sindromului Pfeiffer începe înainte de nașterea copilului prin efectuarea următoarelor investigații:

- 1) Ecografii prenatale
- 2) RMN fetal pentru a identifica anomaliile scheletice ale corpului bebelușului în timpul dezvoltării fetale.

Confirmarea diagnosticului are loc după ce copilul se naște prin:

- 1) Examinarea obiectivă a fenotipului copilului
- 2) CT sau un RMN pentru a căuta oase deformate sau oase care s-au format incorect.
- 3) Testarea genetica pentru a găsi modificarea genei în genele *FGFR1* și/sau *FGFR2* confirmă, un diagnostic de sindrom Pfeiffer [7].

Tratamentul este simptomatic și corectiv, în funcție de amploarea manifestărilor bolii. Copilul trebuie abordat multidisciplinar pentru a planifica intervenții chirurgicale în mai multe etape și alte tratamente cu scopul de a îmbunătăți produsele cosmetice, funcția și calitatea vieții. La fel trebuie să fie abordate și aspectele psihosociale ale bolii. Chirurgie pentru craniosinostoză (cum ar fi craniectomia, distragerea bolții posterioare sau procedurile de remodelare a bolții craniene). Tratamente sau intervenții chirurgicale pentru a ajuta problemele de respirație (inclusiv oxigen suplimentar, amigdalectomie/adenoidectomie, traheostomie). Chirurgie pentru fixarea oaselor feței care sunt prea mici sau deplasate (inclusiv osteogeneza distracției mandibulare, chirurgia fronto-facială sau chirurgia ortognatică. Tratamentul hidrocefaliei pentru a trata lichidul suplimentar din jurul creierului. Chirurgie pentru corectarea problemelor cu organele interne. Copiii cu Pfeiffer au un prognostic bun. Cu tratament timpuriu și îngrijire de susținere, majoritatea copiilor nu vor avea complicații pe termen lung.

Clasificarea după tipuri a sindromului Pfeiffer a fost făcută în baza severității fenotipului [7].

### ***Tipurile sindromului Pfeiffer:***

**Tipul 1 :** Tipul 1 sau sindromul Pfeiffer clasic are simptome ușoare, inclusiv deformări faciale și degete mari ale degetelor mari și ale picioarelor bine definite. Copiii diagnosticați cu sindromul Pfeiffer clasic au de obicei o speranță de viață medie și o inteligență tipică cu tratament.

**Tipul 2 :** Sindromul Pfeiffer de tip 2 este mai sever decât tipul 1, adesea cu anomalii mai complexe de creștere a oaselor la nivelul mâinilor și picioarelor. Simptomele includ scăderea mobilității articulațiilor cotului și/sau genunchiului, probleme neurologice și dizabilități intelectuale. Craniul se formează cu o formă „tri-lobată” sau „frunză de trifoi” care provoacă bombarea în lateral și în față. Dacă acest tip nu primește tratament, ar putea pune viața în pericol.

**Tipul 3 :** Sindromul Pfeiffer de tip 3 este similar cu tipul 2, cu excepția faptului că craniul nu se umflă în părțile laterale și în față. În schimb, baza craniului este scurtă, dinții sunt prezenți la naștere (dinții natali), ochii ies din orbite și există anomalii ale organelor interne (anomalii viscerale).

Perspectivile pentru sindromul Pfeiffer de tip 3 sunt slabe și adesea pune viața în pericol dacă nu este tratată.



Tip 1

#### **Tip 1**

Intelectul. De obicei normal.

Craniofacial.

Hipoplazia regiunii medii a fetei de la moderată până la severă.

Extremitățile.

Policele și halucele lat, deviate medial, grad variabil de brahidactilie. A fost raportat 1 caz de implicare doar a extremităților inferioare în acest tip de sindrom [Rossi et al 2003].

Altele. Hipoacuzie. Hidrocefalie.

Prognosticul general este mai favorabil decât în sindromul Pfeiffer tip 2 și 3.



Tip II

#### **Tip 2**

Intelectul. Întârziere de dezvoltare / dizabilități intelectuale.

Craniofaciale. Craniu sub formă de trifoi ce duce la deficiențe în creșterea creierului, ptoza extremă (de multe ori imposibilitatea de a închide pleoapele) ce duce ulterior la dereglări de vedere. Extremitățile: degetele mari și medial deviat de la mâini și picioare, anchiloza coartelor și genunchilor, grad variabil de brahidactilie.

Altele. Stenoza/atrezia coanelor, anomalii laringotraheale, palatoschizis [Stoler et al 2009], hidrocefalie, convulsii, eversie sacrococcigeală [Oliveira et al 2006, Lai et al 2008], risc crescut de deces precoce.



Tip III

#### **Tip 3**

Intelectul. Întârziere de dezvoltare / dizabilități intelectuale.

Craniofaciale. Craniu sub formă de turn (turibrahicefalie), ptoza extremă (de multe ori imposibilitatea de a închide pleoapele).

Extremitățile. Degetele mari și medial deviat de la mâini și picioare, anchiloza coartelor și genunchilor, grad variabil de brahidactilie.

Altele.

Stenoza/atreziacoanelor, anomalii laringotraheale, palatoschizis [Stoler et al 2009], hidrocefalie, convulsii, risc crescut de deces precoce

Sindromul Pfeiffer poate să apară spontan, chiar dacă nu există un istoric familial pozitiv, deci alte cazuri similare în familie. Statisticile arată că în 25-50 % din cazuri este vorba de mutații “de novo”. În cazul în care boala este prezentă în familie sfatul genetic va fi adecvat modelului de transmitere dominant-autozomal: 50% dintre copiii unui părinte afectat vor putea moșteni boala, indiferent de sexul lor sau al genitorului.



La 60% dintre bolnavii testați se poate pune în evidență o mutație a genei *FGFR2* [9,10]. Dacă gena a fost identificată la părinte se va putea indica un diagnostic antenatal. Chiar în lipsa investigațiilor moleculare se recomandă o urmărire atentă a sarcinii și efectuarea ecografiilor de către un specialist, cu multă experiență în diagnosticul antenatal. Diagnosticul este posibil ecografic dacă este o formă precoce, cu anomalii de formă ale craniului.

Prima etapă implică tratarea craniosinostozei prin remodelare și avansare frontal orbitală. Această procedură are loc de obicei la vârsta de 4 – 6 luni și este eficientă în creșterea spațiului intracranian și a orbitelor. Nu este neobișnuit să fie necesar un șunț ventricular pentru tratarea hidrocefaliei. Ocazional, o craniotomie repetată va fi necesară în prima copilărie pentru remodelarea bolții și avansarea orbitelor.

A doua etapă de reconstrucție este avansarea mijlocului feței, realizată la vârsta de 6 ani. Acest tip de avansare poate fi realizată fie printr-un LeFort III fie o osteotomie compactă (întreaga față și frunte). Poziția frunții și a sprâncenelor va determina care din cele două proceduri va fi cea mai bună alternativă. Dacă este necesar, osteotomia compactă poate fi împărțită median pentru a corecta hipertelorismul orbital (bipartiția facială).

Ultima fază a reconstrucției este rezolvarea malocluziei dentare de clasă III. Osteotomia LeFort I este folosită pentru a corecta discrepanțele dentare în combinație cu o intervenție ortodontică. Aceasta se realizează de obicei după încheierea creșterii faciale și poate fi combinată cu genioplastia (reducerea /mărirea bărbiei). Pot fi necesare și alte intervenții cum ar fi rinoplastia.

Rudele din grupa de risc ar trebui să fie evaluate pe baza criteriilor clinice și radiologice, având în vedere faptul că manifestările nu pot fi ușor evidente la toate persoanele afectate. Când mutația este cunoscută în familie, teste genetice moleculare pot fi utilizate pentru a evalua riscul rudelor pentru diferite tulburări. Diagnosticul precoce poate permite rudelor ușor afectate să beneficieze de supraveghere și intervenție precoce. Este utilă și consilierea genetică cu personal format din profesioniști geneticieni, care vor furniza informații pentru persoanele și familiile cu privire la tratament, modul de moștenire, și riscurile genetice a altor membri ai familiei [11,12].

### **Concluzii:**

Sindromul Pfeiffer este o boală ereditară, autozomal-dominantă, diagnosticată pe baza unui pattern de malformații craniene și faciale, destul de caracteristice. Principalul semn clinic de identificare este fuziunea prematură a oaselor craniene, iar craniosinostoza în asociere cu sindactilia parțială, degetele mari, late și deviate medial de celelalte degete reprezintă criteriul diagnostic major al sindromului Pfeiffer. În pofida faptului că sindromul Pfeiffer poate fi constatat prenatal, cel mai frecvent acesta este diagnosticat în perioada neonatală sau în copilăria fragedă, constatându-se deformațiile craniului și malformațiile caracteristice ale membrelor superioare și inferioare. Unele date utilizate în articol reprezintă rezultatul activității în cadrul subprogramului 01.05.01. Securitatea Națională a Republicii Moldova în contextul aderării la UE: abordări juridice, politologice și sociologice. Consilierea genetică cu personal format din specialiști geneticieni vor contribui la profilaxia secundară a sindromului Pfeiffer în familiile afectate și vor micșora incidența nașterii copiilor cu asemenea patologie ereditară gravă.

### **Bibliografie:**

1. Cohen MM. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*, 1993;45(3):300-7.
2. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, et al. Paternal origin of *FGFR2* mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000; 66(3), p. 768-77.

3. Gorduza E. V. Compendiu de genetică umană și medicală / Eusebiu Vlad Gorduza. Iași, 2007, 437 p.
4. Stratulat P, Moșin V, Strătilă M, Barbova N, Sprincean M. et. al. Malformațiile congenitale / sub red. Stratulat P. Chișinău, 2011, 128 p.
5. Moore MH, Cantrell SB, Trott JA, David DJ. Pfeiffer syndrome: A clinical review. *Cleft Palate-Craniofac J*, 1995; p. 62–70.
6. Вахарловский, В.Г, Романенко О. П, Горбунова В. Н. Генетика в практике педиатра // Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2009, 288 с.
7. Джонс К. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер с англ. Москва, 2011, 1024 с.
8. Козлова С, Демикова Н. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Изд. 3-е дополн. Москва, 2007, 448 с.
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.
10. Benacerraf BR, Spiro R, Mitchell AG. Using three-dimensional ultrasound to detect craniosynostosis in a fetus with Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(4):391-4
11. Sprincean M. et. al. Differential diagnosis of cerebral palsies with some neurogenetic pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2018, vol. 24, nr. 1, p. 5-19. ISSN: 2068-8040.
12. Sprincean M. et. al. Improving of the neurodevelopment of children with neurogenetic pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2017, vol. 23, nr. 2, p. 61-79. ISSN: 2068-8040.

# MALADIA EBSTEIN ASOCIATĂ CU SINDROMUL DE PREEXCITAȚIE WPW (CAZ CLINIC)

Lilia Romanciuc<sup>1</sup>, Ninel Revenco<sup>1,2</sup>, Angela Ciuntu<sup>1</sup>

email: lilia.romanciuc@usmf.md, tel. +37379466102

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,

<sup>1,2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

## Rezumat:

**Introducere.** Boala Ebstein este o afecțiune rară, reprezentată aproximativ 0,3-0,8% din totalul malformațiilor cardiace congenitale. Incidența la nou-născuți vii constituie între 0,012-0,06/1000, este egală la ambele sexe.

**Scopul lucrării** – elucidarea particularităților clinice și paraclinice a maladiei Ebstein asociată cu sindromul de preexcitație WPW.

**Material și metode.** Această lucrare conține o prezentare de caz clinic a unei paciente de sex feminin, cu vârsta de 13 ani, cu acuze la palpitații, cardialgii, dispnee, oboseala, care a fost evaluată clinic și paraclinic (ECG, ECG Holter 24 de ore monitorizare, ECOCG Doppler), precum și o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia s-au utilizat bazele de date UpToDate, Pub Med, Med Scape.

**Rezultate.** Copilul se afla la evidenta cu MCC Anomalia Ebstein de la vârsta de 5 ani, accese de tahicardie supraventriculară de la 9 ani, paroxisme de palpitații cu debut și dispariție bruscă, cu durată max de un minut, ce se cupează după manevre vagale, ce apar o dată în lună. Studiu electrofiziologic efectuat în 2023 a depistat căi accesorii

posteroseptale, au fost aplicați curenți de radiofrecvență dar fără dispariția preexcitației, 20.03.2024 – ablația repetată cu aplicarea multiplelor curenți de radiofrecvență, dar fără dispariția preexcitației. Cor zgomotele ritmice, suflu sistolic la apex intensitate medie, sp.IV i/c stingă de stern, zg. II accent la a. pulmonară. Abdomenul moale, ficatul 1.5 cm, pastozitate la membrele inferioare. ECG-Ritm sinusal. Sindrom WPW. ECG Holter monitorizare 24 de ore – Ritm sinusal, s-au captat extrasistole supraventriculare și ventriculare până 1%. Sindrom WPW. ECOCG Doppler color – cavitățile cordului dilatate pronunțat AD, VD. MCC Anomalia Ebstein tip B după Carpentier. Suspecție la CAP. Presiunea în VD sistemică crescută moderat.

**Concluzii.** Acest pacient reprezintă un caz rar de boala Ebstein conform clasificării Carpentier A/B asociată cu sindromul de preexcitație WPW, accese de tahicardii supraventriculare confirmate în studiul electrofiziologic și tratament prin ablație repetat eșuat.

**Cuvinte cheie:** Anomalia Ebstein, sindromul WPW, copii.

## Summary: EBSTEINS ANOMALY ASSOCIATED WITH WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME (CLINICAL CASE)

**Introduction.** Ebstein's disease is a rare disease, representing approximately 0.3-0.8% of the total congenital heart malformations. The incidence in live newborns is between 0.012-0.06/1000, it is equal in both sexes.

**Aim of study.** Elucidation of clinical and paraclinical features of Ebstein's disease associated with WPW syndrome.

**Materials and methods.** This article contains a clinical case presentation of a 13-year-old girl with complaints of palpitations, cardiac pain, dyspnea, fatigue, which was clinically and paraclinically evaluated (ECG, ECG Holter 24-hour monitoring, ECOCG Doppler), as well as a bibliographic synthesis, for the realization of which the UpToDate, Pub Med, Medscape databases were used.

**Results.** The child was on record with MCC Ebstein's Anomaly since the age of 5 years, attacks of supraventricular tachycardia since the age of 9 years, paroxysms of palpitations with sudden onset and disappearance, with a maximum duration of one minute, which subside after vagal maneuvers, which occur once a month. Electrophysiological study performed in 2023 detected

posteroseptal accessory pathways, radiofrequency currents were applied but without the disappearance of preexcitation, 20.03.2024 – repeated ablation with the application of multiple radiofrequency currents, but without the disappearance of preexcitation. Heart auscultation systolic murmur at the apex of medium intensity, sp.IV i/c left sternum, sound II accent on a. pulmonary. The abdomen is soft, the liver 1.5 cm, pastiness in the lower limbs. ECG- Sinus rhythm. WPW syndrome. ECG Holter monitoring 24 hours – Sinus rhythm, supraventricular and ventricular extrasystoles up to 1% were captured. WPW syndrome. Color Doppler ECOCG – dilation heart cavities RA, RV. CHD Ebstein anomaly type B according to Carpentier. Suspicion at PDA. Moderately elevated systemic RV pressure.

**Conclusions.** This patient represents a rare case of Ebsteins disease, Carpentier A/B, associated with WPW preexcitation syndrome, episodes of supraventricular tachycardias confirmed on electrophysiological study, and repeated failed ablation treatment.

**Key words:** Ebstein anomaly, WPW syndrome, children.

**Introducere.** Boala Ebstein reprezintă o anomalie a valvei tricuspide în care valvulele septală și posterioară sunt inserate anormal sub joncțiunea atrioventriculară, spre apex, deformate și aderente de peretele ventricular drept, cu încorporarea secundară a unei porțiuni a ventriculului drept. Boala Ebstein este o afecțiune rară, reprezintă aproximativ 0,3-0,8% din totalul malformațiilor cardiace congenitale, cu o incidență ce variază între 0,012-0,06/1000 nou-născuți vii. Incidența este egală la ambele sexe [2,3,4].

Anomalia Ebstein este asociată cel mai frecvent cu defect septal atrial sau foramen ovale patent, într-un procent de 50% din cazuri. Se constată un grad variabil de obstrucție a tractului de ejeecție al ventriculului drept, în aproximativ 1.0% din cazuri este prezent sindromul de preexcitație Wolff-Parkinson-White. La nou-născuții simptomatici supraviețuirea depinde de prezența canalului arterial persistent. Anomalia Ebstein poate fi întâlnită în cadrul sindromului Down, sindromului Marfan, Ulrich-Noonan sau a sindromului Cornelia de Lange [4,5].

**Scopul lucrării** – elucidarea particularităților clinice și paraclinice a maladiei Ebstein asociată cu sindromul de preexcitație WPW.

**Material și metode.** Această lucrare conține o prezentare de caz clinic a unei paciente de sex feminin, cu vârsta de 13 ani, cu MCC maladia Ebstein asociată cu sindromul WPW cu acuze la palpitații, cardialgii, dispnee, oboseala, care a fost evaluată clinic și paraclinic (ECG, ECG Hollter 24 de ore monitorizare, ECOCG Doppler, USG a glandei tiroide, studiu electrofiziologic cardiac), precum și o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia s-au utilizat bazele de date UpToDate, Pub Med, Med Scape.

**Rezultate.** Pacienta, sex feminin, vârsta 13 ani se adresează cu acuze la palpitații, cardialgii, dispnee, oboseala.

Anamneza afecțiunii curente – copilul se află la evidență cu MCC Anomalia Ebstein de la vârsta de 5 ani, a fost consultată de către cardiolog și cardiochirurg repetat. Accese de tahicardie supraventriculară de la 9 ani, paroxisme de palpitații cu debut și dispariție bruscă, cu durată max de un minut, ce se cupează după manevre vagale, ce apar o dată în lună, a fost consultată de către aritmolog cu DS. MCC Maladia Ebstein Tip A/B, Sindrom WPW, paroxizme de tahicardie supraventriculară, s-a aflat pe tratament cu egiloc 25 mg o pastilă pe zi. Pe 30.09.2023- a fost efectuat studiu electrofiziologic cu depistarea căii de accesorii posteroseptale, au fost aplicați curenți de radiofrecvență dar fără dispariția preexcitației, pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare la domiciliu. 20.03.2024 – ablația repetată cu 3 D mapping AD și VD, sinusului coronarian, VS regiunea septală, cele mai precoce semnale în regiunea aposteroseptală, cu aplicarea multiplelor curenți de radiofrecvență, dar fără dispariția preexcitației. Pacienta se externează în stare stabilă cu necesitatea ablației cu 3D mapping repetate cu indicații la cardiomagnil 75 mg o priză pe zi. Antecedente patologice – pneumonii repetate, bronșite, MCC Anomalia Ebstein, Sindrom WPW, pertussis, COVID 19. medicație curentă – nu administrează. Anamneza eredocolaterală – mama copilului cu aritmie extrasistolie.

**Examenul obiectiv** – tegumentele sunt palide, dereglată respirația nazală. Respirație aspră, raluri nu sunt. Cor zgomotele ritmice, suflu sistolic la apex intensitate medie, sp.IV i/c stînga de stern, zg. II accent la a. pulmonară. Abdomenul moale, ficatul 1.5 cm, pastozitate la membrele inferioare.

**Status localis** – T 36.5, FCC 88 b/min, FR 24 r/min, TA 110/80 mmHg, saturația cu O<sub>2</sub>- 98%.

**ECG-** Ritm sinusal. Sindrom WPW.

**ECG Hollter monitorizare 24 de ore** – FCC medie 81b/min, FCC max 189 b/min, FCC min 44 b/min. Ritm sinusal, s-au captat 795 (0,9%) extrasistole supraventriculare și 489 (0,55%) extrasistole ventriculare. Sindrom WPW.



**ECOCG Doppler color** – cavitățile cordului dilatate pronunțat AD, VD. Valva mitrală la inel 24 (N 23.1 mm), cuspele subțiri, fine, mobile. Aparatul subvalvular, cordaje în cavitatea VS, regurgitare gr.I. Valva tricuspida la inel 31 mm (N 19- 31 mm), cuspa are aspect displazic, deplasată apical pe 17 mm, fixată cu SIV, presiunea sistolică în AP 38 mmHg, presiunea diastolică în AP 5 mmHg. Pericardul fără revărsat. Suspecție la CAP. FE – 75%, FS – 43%. MCC Anomalia Ebstein tip B după Carpentier. Suspecție la CAP. Presiunea în VD sistemică crescută moderat.

USG glandei tiroide- date ecografice pentru chisturi coloidale bilateral.

**Diagnostic** – Q 22.5 MCC Maladia Ebstein tip B I 45.6 Sindromul de preexcitare Sindromul WPW

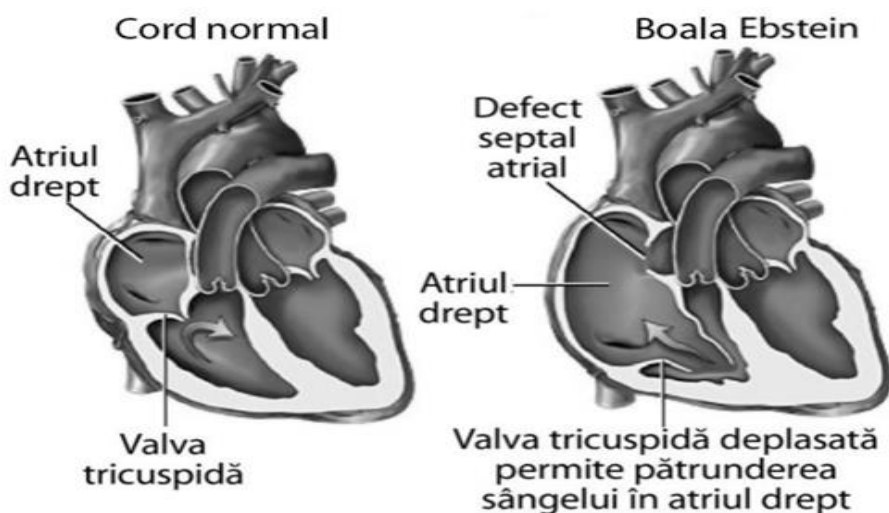
I 47.1 Tahicardie supraventriculara. Stare după ablație 2023, 2024. I 50.0 IC clasa funcțională NYHA II

Tratament administrat – verosipron 25 mg pe zi, berlipril 2.5 mg o priză pe zi, cardiomagnil 75 mg pe zi.

**Discuții.** Acest pacient reprezintă un caz rar de boala Ebstein conform clasificării Carpentier A/B asociată cu sindromul de preexcitație WPW, accese de tahicardii supraventriculare confirmate în studiul electrofiziologic și tratament prin ablație repetat eșuat.

Boala Ebstein anatomic se prezintă: valva tricuspida este frecvent incompetentă, rar stenotică, cu deplasarea anterosuperioară a orificiului. În clasificarea Carpentier se identifică patru tipuri clinice ale acestei anomalii, cu o creștere progresivă a severității:

- *tipul A*: deplasarea minimă a valvei tricuspide septale, valvula anterioară mobilă, porțiunea atrializată a ventriculului drept mică, ventricul drept cu funcție bună;
- *tipul B*: deplasarea inferioară a valvei septale și a celei posterioare cu peste 25 mm, valva anterioară mobilă, neaderentă, ventricul drept cu funcție păstrată;
- *tipul C*: valvula septală atrofică, agenezia valvei posterioare, aderența parietală a valvei anterioare; ventriculul drept este mic, posibilă obstrucție pe tractul de ejecție al ventriculului drept.
- *tipul D*: atrializare aproape completă a ventriculului drept, cu excepția unei mici componente infundibulare; singura comunicare între ventriculul drept atrializat și componenta infundibulară se face prin intermediul comisurii antero-septale a valvei tricuspide; cavitatea ventriculară dreaptă este pavuazată de valva aderentă [2,4].



**Figura 1. Tabloul anatomic a anomaliilor Ebstein [3]**

Există un spectru larg privind fiziopatologia bolii Ebstein dependentă de:

- gradul insuficienței sau stenozei tricuspide
- prezența comunicării la nivel atrial
- factorii care predispun la aritmii
- gradul disfuncției ventriculare drepte sau stângi.

Atriul drept este dilatat secundar anomaliilor valvei tricuspide, a insuficienței tricuspidiene sau rar a stenozei. Indiferent dacă valva este stenotică sau insuficientă, consecința este identică: diminuarea fluxului sanguin în cordul drept. În cazurile severe, peretele ventriculului drept inferior este subțire și lipsit de celule miocardice, formând prin urmare o structură anevrismală. Ventriculul drept este dilatat, iar septul interventricular bombează spre ventriculul stâng, afectându-i funcția prin: mișcarea septală paradoxală, bombarea septului spre stânga, dilatarea cavităților drepte care conduc la scăderea cavității ventriculare stângi. Aproape întotdeauna este prezent foramen ovale patent, uneori chiar un defect septal atrial tip ostium secundum. Șuntul de la acest nivel poate fi stâng-drept în formele ușoare, bidirecțional, sau drept-stâng în funcție de presiunea din atriul drept. O presiune crescută în atriul drept în formele severe determină un șunt drept-stâng [1,2,3].

Tablou clinic: în cazul nou-născuților cu boală Ebstein cianoza este prezentă de la naștere, asociată cu tahipnee, hepatomegalie, secundară unei insuficiențe tricuspidiene semnificative cu un atriu drept sever dilatat (aceste manifestări fiind similare celor întâlnite în atrezia de valvă pulmonară cu sept interventricular intact). Pe de altă parte, dacă leziunile din cadrul bolii Ebstein sunt ușoare și atriul drept nu se dilată semnificativ, imediat după naștere prognosticul se poate îmbunătăți. După vârsta de sugar cianoza diminuează și de obicei bolnavii devin asimptomatici. Copiii mari pot prezenta cianoză, sincopă, insuficiență cardiacă congestivă, palpitații, moarte subită și/sau embolie paradoxală; severitatea simptomatologiei nu se corelează în mod obligatoriu cu severitatea leziunilor patologice ale valvei tricuspide. Auscultativ: cea mai frapantă constatare este ritmul galopant, datorat zgomotelor cardiace suplimentare, mai exact dedublării zgomotului I secundar întârzierii închiderii valvei tricuspide; zgomotul II este dedublat fix datorită unui bloc de ramură dreaptă și respectiv, închiderii întârziate a valvulelor semilunare pulmonare. De asemenea este prezentă uruitura diastolică [2,4].

Electrocardiografie: intervalul PR este prelungit în 16-42% din cazuri; se constată deviație axială dreaptă, dilatare atrială dreaptă semnificativă și bloc de ramură dreaptă; voltaj scăzut și complexe QS în derivații precordiale drepte; blocul complet sau incomplet de ramură dreaptă este prezent în 77-94% din cazuri; aproximativ 4-26% din pacienți prezintă de asemenea sindromul de preexcitație.

Radiografia toracică: dimensiunea cordului poate varia de la normal până la o cardiomegalie severă, aceasta datorându-se mai ales dilatării atriului drept; fluxul sanguin pulmonar poate fi scăzut sau aproape normal [2,3,4].

Ecocardiografie: datele morfologice și funcția cardiacă pot fi evaluate (ecocardiografic:

- deplasarea inferioară, spre apex a inserției foiței septale a tricuspidei- element diagnostic esențial;
- gradul insuficienței tricuspidiene ;
- prezența și mărimea șuntului de la nivel atrial;
- dimensiunile și funcția atriului drept și a ventriculului drept;
- funcția ventriculului stâng. Doppler color este util pentru evidențierea fluxului de regurgitare a v.tricuspide, evidențierea unei stenoze tricuspidiene în formele restrictive de Ebstein, evidențierea unui flux turbulent la nivelul tractului de eiecție a VD și evidențierea unui flux la nivelul septului interatrial în caz de DSA sau FOP [3,4].

*Cateterism cardiac*: indicațiile sunt limitate la studiile electrofiziologice și terapia aritmiilor (ablație), precum și închiderea cu device a defectelor atriale largi .

La copii corecția chirurgicală este indicată în cazurile simptomatice, cu cianoză, insuficiență cardiacă și în cazul leziunilor asociate. În cazul adulților, simptomele majore sunt reprezentate de cianoză, insuficiență cardiacă congestivă și aritmii. Se impune terapia insuficienței cardiace și a disritmiilor. Corecția chirurgicală include: închiderea defectului septal atrial, plicaturarea porțiunii atrializate a ventriculului drept, reconstrucția valvei tricuspide. Înlocuirea valvei tricuspide este rareori necesară, în cazul anomaliei Ebstein este foarte importantă efectuarea intraoperatorie a ecocardiografiei transesofagiene anterior și după corecție [2,3,4].

În cazul disritmiilor asociate sunt necesare studiile electrofiziologice preoperatorii pentru identificarea căilor accesorii, permițând efectuarea ablației intraoperatorii. În cazul indicației de pacemaker, se recomandă ca aceasta să fie de tip epicardic și nu intravenos, deoarece funcția valvei tricuspide este deja compromisă.

Pot surveni următoarele complicații: defect septal atrial rezidual sau recurent, stenoză sau insuficiență tricuspidiană reziduală sau recurentă (sau iatrogenă), bloc atrioventricular complet, insuficiență ventriculară dreaptă, insuficiență ventriculară stângă. Profilaxia endocarditei este obligatorie în toate cazurile [2,3].

## Concluzii

1. Boala Ebstein este o afecțiune rară și reprezintă aproximativ 0,3-0,8% din totalul malformațiilor cardiace congenitale, incidența la nou-născuți vii constituie între 0,012-0,06/1000, este egală la ambele sexe.
2. Anomalia Ebstein este asociată cel mai frecvent cu defect septal atrial sau foramen ovale patent, într-un procent de 50% din cazuri, în aproximativ 1.0% din cazuri este prezent sindromul de preexcitație Wolff-Parkinson-White.
3. Complicațiile severe a maladiei Ebstein sunt: insuficiența cardiacă congestivă, tahiaritmii sau bradiaritmii, trombembolii și absces cerebral.

## Bibliografie

1. Alien DE, Marcia B, Scott L, et al, In: PedHeart Companion, 2007.
2. Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, et al, In: Nelson Textbook of Pediatrics. 22 nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2025: chap 483.
3. Muntean I, Togănel R, În: Vademecum de Pediatrie, Cap. Cardiologie Pediatrică, Editura Medicală, București, 2007, ISBN 978-973-39-0596-7, 605 pg, p.127-195.
4. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adult with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In: J Am Coll Cardiol 2019; 73(18): 2361.
5. Van der Rijken RE, Maassen BA, Walk TL, Daniels O, Hulstijn-Dirkmaat GM (2007) Outcome after surgical „repair of congenital cardiac malformations at school age. Cardiology in the Young

## GUȘĂ TOXICĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ CU DIABETUL ZAHARAT TIP 1 ȘI COMPLICAȚII MULTIPLE (CAZ CLINIC)

Ciuntu Angela<sup>1</sup>, Revenco Ninel<sup>1</sup>, Grosu Victoria<sup>1</sup>, Mândru Elena<sup>1</sup>,  
Chiriac Andrian<sup>2</sup>, Munteanu Diana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția endocrinologie

### Rezumat:

Boala Graves (GD) este o tulburare autoimună care afectează glanda tiroidă, provocând tireotxicoză. Se prezintă caz clinic a unei fete cu vârsta de 17 ani internată în secția endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilul pentru evaluarea clinico-paraclinică cu diagnosticul clinic de Hipertiroidism asociat cu diabet zaharat tip 1. Obiectiv starea generală foarte gravă, condiționată de clinica CAD (cetoacidoză diabetică), dereglări de microcirculație, dereglări hidroelectrolitice severe, sindrom toxic, vome repetate, fatigabilitate, somnolență, palpitații cardiace, sete, apetit scăzut. Tratament medicamentos în secția reanimare și terapie intensivă a inclus: Insulinoterapie cu

NovoRapid (pompă de insulină) 90Un/zi, Thyrozol, Anaprilin, Lisinopril, terapie intensivă infuzională pentru corecția volemică și electrolitică. Boala tiroidiană autoimună este cea mai frecventă tulburare autoimună asociată cu diabetul zaharat, care apare la 15-30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Asocierea Gușei toxice difuze cu Diabetul zaharat tip 1 la copii implică dificultăți de compensare a metabolismului glucidic și crește riscul de dezvoltare a complicațiilor acute și cronice.

**Cuvinte-cheie:** boala Graves, tireotxicoză, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică.

### Summary: GRAVES DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 1 DIABETES AND MULTIPLE COMPLICATIONS (CLINICAL CASE)

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder that affects the thyroid gland, causing thyrotoxicosis. We present a clinical case of a 17-year-old girl hospitalized in the endocrinology section of the IMSP Mother and Child Institute for clinical-paraclinical evaluation with the clinical diagnosis of Hyperthyroidism associated with type 1 diabetes. Objective very serious general condition, conditioned by CAD clinic (diabetic ketoacidosis), micro-circulation disorders, severe hydroelectrolytic disorders, toxic syndrome, repeated vomiting, fatigue, drowsiness, heart palpitations, thirst, low appetite. Drug treatment in the resuscitation and intensive care unit included: Insulin the-

rapy with NovoRapid (insulin pump) 90U/day, Thyrozol, Anaprilin, Lisinopril, intensive infusion therapy for volume and electrolyte correction. Autoimmune thyroid disease is the most common autoimmune disorder associated with diabetes, occurring in 15-30% of patients with type 1 diabetes. The association of diffuse toxic goiter with type 1 diabetes mellitus in children involves difficulties in compensating for glucose metabolism and increases the risk of developing acute and chronic complications.

**Key words:** Graves' disease, thyrotoxicosis, type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis.

### Introducere

Gușă difuză toxică (boala Graves-Basedow): afecțiune autoimună organospecifică a glandei tiroide, ce apare la persoane cu predispoziție genetică, caracterizată atât prin mărirea funcției, cât și prin mărirea difuză a acesteia, cu dezvoltarea semnelor clinice de tireotxicoză și, ca urmare, cu afectarea stării funcționale a diferitelor organe și sisteme, în primul rând, a sistemului cardiovascular și a sistemului nervos central [25]. Boala Graves (GD) a fost documentată pentru prima dată în 1835 de Robert James Graves [30]. GD din copilărie reprezintă 5% din toate cazurile de GD de-a lungul vieții. Incidența globală la copii și adolescenți este de aproximativ 4,58/100.000 pe an, dar înainte de vârsta de 15 ani, incidența este mai mică: constituind 1 până la 2,91/100.000 pe an [26]. GD este de 3,4 ori mai frecventă la fete decât la băieți. Înainte de vârsta de 5 ani, prevalența este de aproximativ zece ori mai mică, cu un raport fete-băieți de 1,4. Acest raport crește semnificativ odată cu vârsta, în special în a doua decadă a vieții [26].



GD este o afecțiune autoimună caracterizată prin prezența anticorpilor față de receptorul de tirotropină TSH (TRAb) care are ca rezultat o glandă tiroidă hiperactivă (hipertiroidismul Graves), anomalii oculare, orbitopatia Graves (GO) și foarte rar –dermopatie localizată [27]. TRAb (anticorp de legare la receptorul TSH) acționează ca agonist a hormonului TSH, induc secreția excesivă de hormoni tiroidieni și decuplează tiroida de controlul hipofizar [6]. De asemenea, stimulează creșterea glandei tiroide prin transducție de semnal similară, dar nu identică cu cea a hormonului TSH. Pe orbită, stimularea receptorului TSH (TSHR) a fibroblastelor induce producția de hialuronan, potențată de diafonia între TSHR și receptorii factorului de creștere 1 asemănător insulinei. Aceasta este însoțită de inflamație retro-orbitală, perturbarea fibrelor musculare extraoculare și edem tisular [11]. În cele din urmă, stimularea TSHR induce fibroblastele să se diferențieze în adipocite, ducând la expansiunea tisulară pe orbită. Susceptibilitate imunologică determinată genetic pare să interacționeze cu insultele mediului (de ex. consumul de țigări, infecție, stres și microbiota intestinală) [12].

Susceptibilitatea genetică este legată de locusul complexului de histocompatibilitate (HLA) și de alte gene legate de sistemul imunitar de exemplu, *Proteina 4 asociată limfocitelor T citotoxice* (CTLA4), *interleukin 2 receptor subunit alpha* (IL-2RA) și *protein tirozin fosfatază tip non-receptor 22* (PTPN22). și gene specifice tiroidei de exemplu, *tiroglobulina* (TG) și *receptor hormonal de stimulare a tiroidei* (TSHR). Polimorfismele genei HCP5 (Complexul HLA P5) au fost asociate cu o vârstă mai tânără la debutul GD [12]. GD este asociat cu apariția altor tulburări autoimune, cum ar fi: diabet zaharat, boala celiacă, vitiligo și este mai mult frecventă în sindromul Down. În aproximativ 15% din cazuri, există o rudă de gradul I cu boala autoimună tiroidiană. GD poate apărea și după transplant de măduva osoasă și terapii împotriva virusul imunodeficienței umane (HIV) [18].

*Manifestările clinice în GD* se caracterizează printr-un set de semne și simptome clasice, cunoscute sub numele de *triada Merseburger*, care include: hipertiroidismul, gușa difuză și oftalmopatia asociată tiroidei (TAO). Majoritatea copiilor cu GD prezintă imagini caracteristice de hipertiroidism, cum ar fi tahicardie, gușă, diaree, creșterea apetitului. Cu toate acestea, simptomele GD se pot dezvolta insidios cu afecțiuni multisistemice [5]. Dispoziția și labilitatea emoțională, toleranța slabă la efort, durerile de cap și somnul insuficient pot fi toate simptome importante ale GD și sunt inițial interpretate greșit ca probleme obișnuite ale copiilor și adolescenților [5]. Hipertiroidismul pe termen lung este legat de statură înaltă, maturizarea osoasă accelerată și reducerea mineralizării osoase [13,19]. Oftalmopatia asociată tiroidei (TAO) este un criteriu clinic extratiroidian comun al GD. Este un proces inflamator care afectează ochiul și țesuturile orbitale, aproape o treime dintre pacienții pediatriци cu GD pot fi asociate cu TAO [7]. Exoftalmia este simptomul de prezentare, dar disfuncția oculomotorie este rară. Cu toate acestea, din cauza activității simpatomimetice excesive, pacienții pot avea o privire pronunțată la diagnostic, care se estompează atunci când starea eutiroidiană este restabilită [7].

Furtuna sau criza tiroidiană este o formă de tireotoxicoză care pune viața în pericol la copii, cu o rată a mortalității de aproximativ 10%. Factorii precipitanți ai furtunii tiroidiene include: GD nediagnosticată sau GD diagnosticată anterior cu complianță slabă la preparatele antitiroidiene (ATD) și expunerea la infecții sau intervenții chirurgicale [1]. Hipertermia, tahicardia sau tahiaritmiile semnificative, insuficiența cardiacă, anxietatea, tulburările gastrointestinale, hepatomegalia, detresa respiratorie, delirul și convulsiile sunt simptomele și semnele prezente ale furtunii tiroidiene. [20].

### **Scopul studiului.**

Elucidarea particularităților clinico-paraclinice și evolutive prin abordare complexă a hipertiroidismului asociat cu diabetul zaharat insulino-dependent cu complicații multiple.

## Material și metode

Se prezintă caz clinic a unei fete cu vârsta de 17 ani care a fost spitalizată pentru prima oară la vârsta de 12 ani în secția reanimare și terapie intensivă pediatrică (RTI) Instituția medico-sanitară-publică Institutului Mamei și Copilului (IMSP IMC). Ultima spitalizare fiind în secția endocrinologie a IMSP IMC pentru evaluarea clinico-paraclinică cu diagnosticul clinic de Hipertiroidism asociat cu diabet zaharat tip 1. Examinările paraclinice în baza cărora a fost stabilit diagnosticul clinic au inclus: investigații biochimice și clinice, ultrasonografia (USG) glandei tiroide, rinichi și organelor abdominale, electrocardiografie (EKG), ecocardiografie (ECOCG), determinarea statusului hormonal – *triiodtironina* (T3), *tiroxina sau tetraiodtironina* (T4), *hormon tireostimulator* (TSH), *anticorpi anti receptor TSH* (TRAb) în sânge, microalbuminuria, profilul glicemic.

## Rezultate

*Anamneza bolii:* Copilul este la evidență la medical endocrinolog de la vârsta de 7 ani cu diagnosticul clinic de diabet zaharat tip 1. De la vârsta de 13 ani a fost stabilit diagnosticul de Gusa difuza toxica cu tireotoxicoza, forma grava. A urmat tratament cu insulină Novorapid (pompă de insulină), Thyrozol și Anaprilin. La vârsta de 16 ani – Polineuropatie diabetică periferică a membrelor inferioare, forma senzitivă. Boală diabetică renală st. III Mogensen. La vârsta de 17 ani a fost evaluat clinic-paraclinic și a fost stabilit diagnosticul de Hipertensiune arterială secundară gr. I. Prolapsul valvei mitrale gr. I. Cordaj fals în VS. IC CF II NYHA.

A fost internată de repetate ori în secția de endocrinologie IMSP IMC pentru investigații și tratament. La vârsta de 17 ani copilul a fost internat de urgență în secția reanimare și terapie intensivă pediatrică RTI Instituția medico-sanitară-publică Institutului Mamei și Copilului în stare foarte gravă, condiționată de cetoacidoză diabetică (CAD), dereglări de microcirculație, dereglări hidroelectrolitice severe, sindrom toxic, vome repetate, fatigabilitate, somnolență, palpitații cardiace, sete, apetit scăzut. *Anamneza biologică:* Copilul de la 3 sarcină, 3 naștere, la termen de 40 săptămâni cu masa 3800gr, talia 52cm. Diversificarea alimentației la vârsta de 1 an. Vaccinată cu întârziere.

*Anamneza heredocolaterală:* Din istoricul eredo-colaterală se cunoaște că bunelul copilului suferă de DZ tip 2, tata – DZ tip 2, Infarct miocardic acut (IMA), sora mai mare – Gușă toxică difuză, fratele – hipertensiune arterială (HTA).

*Examenul obiectiv:* t-37,6C°; Ps 115; T/A -134/65mmHg; FR 28; SpO2-100%. Greutatea- 83kg talia-162cm (-0.16 DS, P44) , IMC=31,6 kg/m<sup>2</sup> (+2,35 DS, P>99).

Țesut subcutan bine dezvoltat, tegumentele pale, marmorate. Limba uscată. Halenă acetone. Cutia toracică obișnuită. În plămâni respirație aspră raluri nu-s. Zgomotele cardiace ritmice, tahicardie, zgomote accentuate ușor. Abdomenul moale, sensibil la palpare, în regiunea epigastrică. Ficatul la rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Diureza 1500 ml/24h. Glanda tiroidă se palpează în locul tipic, este semidură, indoloră, hiperplaziată gr. II (OMS).

### *Investigații paraclinice.*

*Echilibrul acido-bazic (EAB)* atestă: acidoză metabolică decompensată, alcaloză respiratorie (pH -7.33 unit, pCO2-18.2 mmHg pO2 -76.5 mmHg Na+ -145 mmol/l, K+ -3.2 mmol/kg, Glucoza – 21.9 mmol/l, Cl – 110 %, Lact.8 mmol/l, ctBil-18 g/l, HCO3-13 mmol/l BEecf -15.5 mmol/l.

*În hemoleucogramă:* hemoglobina-106g/l, eritrocite-4.9x10<sup>6</sup>/uL, hematocrit-33.0%, leucocite-11.5x10<sup>9</sup>/L nesegmentate-10%, segmentate-73%, eozinofile-0%, limfocite-14%, monocite-3%;

*Analiza biochimică a sângelui:* Creatinina-100 mcml/l Ureea-4.45mmol/l, RFG- 78 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Proteina totală-57.4g/l, Colesterol total-3.17mmol/l;  $\beta$ -lipoproteidele-37unit; ALT- 17.7U/L, AST-25.3U/L, Amilaza-23U/L; Bilirubina-12 mcml/l PCR-Negativ; Glucoza-27.2 mcml/l; Indicele Protrombinic-83%; Fibrinogen-2.22 g/l Potasiu-5.3mmol/l Sodiu-139mmol/l Calciu-2.33 mmol/l T3-1.1ng/ml; T4-8.9ng/ml; TSH-0.3 mIU/ml, TRAb 11; HbA1c-10.5%;

*Sumarul urinei* Densitatea-1010, Epiteliu plat-0-2, Leucocite-8 c/v, Reacția-acidă, Proteine- negativ; *Dozarea glucozei în urină*-pozitiv; *Identificarea corpurilor cetonici*-pozitiv (++++);

*Microalbuminuria* – 48.6 mg/24 ore (0 – 30 mg/24 ore)

*Profilul glicemic* (07:00-3.5 mmol/l, 10:30-21.4 mmol/l, 13:00-13.0 mmol/l, 18:00-6.8mmol/l, 21:00-4.9 mmol/l, 03:00-3.3 mmol/l);

**Ultrasonografia abdominală:** Ficatul 117x47 mm, Parenchimul omogen, ecogenitate ușor crescută, vena porta 8 mm, vena biliară contractată. Pancreasul 9x8x9 mm, parenchim omogen, ecogenitate medie. Splina 91 mm, omogenă.

**Ultrasonografia renală:** Rinichiul drept 111x45 mm, parenchimul 13 mm, rinichiul stâng 113x42mm, parenchimul 13 mm, calicele 4-5 mm bilateral, bazinele 10 mm pe dreapta și 8 mm pe stânga.

**Ultrasonografia tiroidei:** Lobul drept: 40x16x14 mm, contur clar, Lobul stâng: 38x15x14mm. Parenchimul neomogen, cu contur șters, ecogenitate redusă, vascularizarea intens accentuată.

La ECG se determină bradiaritmie sinusală respiratorie cu FCC-59 b/min. Axa electrică deviată spre stînga. Bloc parțial de ramură dreaptă a fascicolului His. Semne de hipertrofie a ventricolului stîng.

*EcoCG* prezintă dilatarea ușoară a cavităților ventricolului stîng și atriului drept. Hipertrofia ușoară a pereților ventricolului stîng. Funcția de pompă a miocardului VS – păstrată. Anevrizma septului intra-atrial. Prolaps al valvei mitrale gr. I. Insuficiența valvei tricuspide gr I. Insuficiența valvei pulmonare gr I.

Luînd în considerare acuzele, datele anamnestice, obiective și paraclinice la copil a fost stabilit diagnosticul clinic de Diabet zaharat tip 1, forma gravă, decompensat, cu cetoacidoză gr I. Gușă toxică difuză gr. II cu tirotoxicoză subcompensată. Boală diabetică renală st.III Mogensen. Hipertensiune arterială secundară gr.I. Prolapsul valvei mitrale gr.I. Cordaj fals în VS. IC CF II NYHA. Anemie gr. I. Obezitate gr I-II.

Tratamentul medicamentos în secția RTI a inclus: Insulinoterapie cu Novo Rapid (pompă de insulină) 90Un/zi, Thyrozol 15 mg/zi, Anaprilin 30 mg/zi, Lisinopril 5 mg/zi, terapie intensivă infuzională pentru corecția volemică și electrolitică, apoi transferat în secția endocrinologie IMSP IMC pentru continuarea tratamentului. Copilul este externat la domiciliu în stare satisfacatoare cu recomandari: respectarea regimului alimentar cu calcularea glucidelor, insulinoterapie cu Novo Rapid (pompă de insulină) cu ajustarea dozelor în dependență de nivelul glicemiei și cantitatea glucidelor consumate, Thyrozol 10 mg/zi, consultația chirurgului endocrinolog pentru aprecierea indicațiilor de tratament chirurgical a Gușei toxice difuze.

## Discuții

Boala tiroidiană autoimună (AITD) se poate dezvolta la 15 până la 30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (T1D) în timpul urmăririi și este cea mai frecventă tulburare autoimună asociată cu T1D [2,28]. Prevalența autoanticorpilor tiroidieni la pacienții cu T1D a fost, de asemenea, semnificativ mai mare decât în populația generală [17,10].

Autoimunitatea tiroidiană în T1D are implicații clinice importante în îngrijirea pacientului și

înțelegerea autoimunității asociate cu T1D. Hipertiroidismul îmbunătățește gluconeogeneza hepatică, crește rezistența la insulină și poate precipita hiperglicemia și cetoacidoza. În hipotiroidism, asimilarea periferică a glucozei este întârziată, gluconeogeneza hepatică și musculară și glicogenoliza, precum și rata clearance-ului insulinei sunt reduse, ducând la evenimente hipoglicemice. [3].

Într-un studiu pe lot de 491 de copii cu T1D, debutul de boala tiroidiană autoimună (AITD) a fost înregistrat în baza anormalităților TSH în exces față de pozitivitatea autoanticorpilor tiroidieni; în timp ce alte studii au definit AITD doar din prezența autoanticorpilor tiroidieni în ciuda bolii silențioase clinic. [9,29]. Un studiu japonez, efectuat pe un lot de 57 de pacienți cu T1D, a raportat diagnosticul de GD la 22,8% dintre pacienți. [4].

Unele studii în care au fost înrolați participanți în principal caucazieni au constatat, de asemenea, că GD este mai frecventă la participanții africani și asiatici/pacifici [9].

Un alt studiu prospectiv pe un lot 808 pacienți cu T1D, dintre care incluși în studiu, au fost 197 au raportat că (25,9%) dintre ei aveau autoimunitate tiroidiană, deci pozitivitatea autoanticorpilor tiroidieni. Sexul feminin au avut o prevalență mai mare a autoimunității tiroidiene decât sexul masculin (59,9%,  $p = 0,012$ ). În total, 5,5% pacienți au dezvoltat boala tiroidiană autoimună (4,1% au avut boala Graves; 1,4% au prezentat boala Hashimoto), la o vârstă medie de  $17,8 \pm 8,5$  ani [16]. Majoritatea pacienților au progresat la GD simptomatică în mai puțin de un an, ceea ce demonstrează că TSHRAb este un indicator puternic care poate prezice debutul bolii în câteva luni de la pozitivitatea anticorpilor. Deși sunt studii limitate privind GD în relație cu T1D, acestea sugerează că progresia de la autoimunitatea tiroidiană la GD durează o perioadă variabilă de timp [24].

Într-un studiu italian care a inclus 1323 de copii caucazieni pacienți cu T1D, a raportat că GD s-a dezvoltat la 0,53% dintre pacienți peste câțiva ani după diagnosticul T1D la o vârstă medie de 15 ani [15]. Alte studii au raportat că GD a fost diagnosticată în diferite stadii ale diabetului [8].

Studii recente raportează că boala Graves (GD) afectează creșterea și dezvoltarea pubertății copiilor și adolescenților. Într-un studiu transversal care analizează cazuri de GD nou diagnosticate, s-a demonstrat că vârsta medie la diagnosticul inițial a fost de  $8,9 \pm 2,9$  ani. Majoritatea cazurilor (64,7%) au prezentat simptome înainte de pubertate, în timp ce 35,3% au avut simptome în timpul pubertății. Gușa, o trăsătură caracteristică a GD, a fost depistată în 94,6% din cazuri. Exoftalmia, o altă manifestare frecventă, a fost prezentă în 68,6% din cazuri, cu 21,4% prezentând exoftalmie infiltrativă. Disfuncția hepatică a fost observată la 26,5% din populația studiată [31].

*Testele funcției tiroidiene* (TFT) sunt esențiale în diagnosticul și managementul tulburărilor tiroidiene. *Testele funcției tiroidiene* (TFT) permit evaluarea *hormonului de stimulare a tiroidei* (TSH), a *tiroxinei libere* și a *triiodotironinei* (FT4 și respectiv FT3), a *tiroxinei totale* și a *triiodotironinei* (TT4 și, respectiv, TT3), a *tiroglobulinei* (Tg) și a *anticorpilor tiroidieni*, cum ar fi *anticorpii antiperoxidază tiroidiană* (AntiTPO), *anticorpi antireceptori TSH* (TRAb) și *imunoglobulină care stimulează tiroida* (TSI). TFT-urile utilizate în mod obișnuit pentru a evalua starea funcțională a tiroidei includ: TSH, FT4 și FT3, în timp ce testarea antiTPO și TRAb este utilă în diagnosticarea tiroiditei Hashimoto și, respectiv, a bolii Graves.

TRAb este un biomarker imunologic sensibil, specific și reproductibil pentru diagnosticul GD. Testul TRAb poate fi folosit și pentru a prezice șansa de recidivă după tratamentul antitiroidian (ATD) [18,5].

*Autoanticorpii antiperoxidazei tiroidiene* (AntiTPO) și *antitiroglobulinei* (AntiTG) sunt observați frecvent la copiii cu GD și pot fi utili în confirmarea bolii autoimune.

*Ecografia tiroidiană* nu este necesară pentru a stabili diagnosticul de GD; cu toate acestea, oferă o estimare precisă a dimensiunii tiroidei, care este utilă în planificarea tratamentului [23].



**Tratament.** Conform Ghidului Asociației Europene a Tiroidiei pentru managementul bolii Graves la copii, 2022 (*European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease*) Carbimazol (CBZ) sau metabolitul său activ metimazol (MMI; cunoscut și sub numele de tiamazol) poate fi utilizat pentru a trata hipertiroidismul. Tiamazolul acționează ca un substrat preferențial pentru peroxidaza tiroidiană (TPO), prevenind astfel iodarea tirozinei în molecula de tiroglobulină și blocând sinteza hormonilor tiroidieni [22]. Preparatele antitiroidiene (ATD) pot fi titrate în dependență de testele funcției tiroidiene sau administrate într-o doză mai mare pentru a preveni producerea de hormoni tiroidieni endogeni și adăugată ulterior Levothyroxină, după principiul blocare și înlocuire.

**Terapia cu iod radioactiv (RAI)** este o modalitate de tratament definitiv pentru GD pediatrică, în caz de ineficiență a tratamentului medicamentos. Managementul în boala Graves la populația pediatrică necesită o abordare individualizată care include riscurile și beneficiile diferitelor modalități de tratament. Terapia cu iod radioactiv și intervenția chirurgicală au fiecare avantajele și contraindicațiile lor în populația pediatrică. Îngrijirea de susținere, inclusiv utilizarea beta- blocantelor, consilierea nutrițională și sprijinul emoțional, este crucială pentru optimizarea rezultatelor pacientului. Managementul terapeutic individualizat trebuie abordat în colaborare cu endocrinologii pediatri pentru a asigura cea mai bună îngrijire posibilă pentru copiii cu GD [18].

### Concluzii

1. Boala tiroidiană autoimună este cea mai frecventă tulburare autoimună asociată cu diabetul zaharat, care apare la 15-30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1.
2. Screeningul patologiilor tiroidiene este necesar de efectuat anual la copiii cu Diabet zahart de tip 1 după 5 ani de la debutul maladiei și după vârsat de 11 ani prin determinarea hormonului TSH și anticorpilor AntiTPO, AntiTG.
3. Asocierea Gușei toxice difuze cu Diabetul zaharat tip 1 la copii implică dificultăți de compensare a metabolismului glucidic și crește riscul de dezvoltare a complicațiilor acute și cronice.

### Bibliografie

1. AKAMIZU T, SATOH T, ISOZAKI O, ET AL. Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012 Jul;22(7):661-79. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
2. American Diabetes A. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
3. BIONDI B, KAHALY GJ, ROBERTSON RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: Two closely associated disorders. *Endocrine Reviews*. 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
4. CHIKUBA N, AKAZAWA S, YAMAGUCHI Y, KAWASAKI E, TAKINO H, TAKAO Y, ET AL. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with coexisting autoimmune thyroid disease in Japan. *Intern Med*. 1992 Sep;31(9):1076-80. doi: 10.2169/internalmedicine.31.1076.
5. CHRISTIAAN F MOOIJ, TIMOTHY D CHEETHAM, FREDERIK A VERBURG, ANJA ECKSTEIN, SIMON H PEARCE, JULIANE LÉGER AND A S PAUL VAN TROTSBURG. European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease 2022. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073.
6. DAVIES TF, ANDERSEN S, LATIF R, NAGAYAMA Y, BARBESINO G, BRITO M, ECKSTEIN AK, STAGNARO-GREEN A, KAHALY GJ. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMr1510030.
7. DONG T, FU Z, WANG X. Treating thyroid associated ophthalmopathy in pediatric patients. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 28;13:900204. doi: 10.3389/fendo.2022.900204. eCollection 2022.
8. GLASTRAS SJ, CRAIG ME, VERGE CF, CHAN AK, CUSUMANO JM, DONAGHUE KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2170-5. doi: 10.2337/diacare.28.9.2170
9. HUGHES JW, BAO YK, SALAM M, JOSHI P, KILPATRICK CR, JUNEJA K, ET AL. Late-onset T1DM and older age predict risk of additional autoimmune disease. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(1):32-38. doi: 10.2337/dc18-1157.
10. KOZHAKHMETOVA A, WYATT RC, CAYGILL C, WILLIAMS C, LONG AE, CHANDLER K, ET AL. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: The findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jun;192(3):251-258. doi: 10.1111/cei.13115.



11. KRIEGER CC, NEUMANN S, GERSHENGORN MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: mechanism and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2020 May;209:107502. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107502.
12. LANE LC, KUS A, BEDNARCZUK T, BOSSOWSKI A, DAROSZEWSKI J, JURECKA- LUBIENIECKA B, CORDELL HJ, PEARCE SHS, CHEETHAM T, MITCHELL AL. An intronic HCP5 variant is associated with age of onset and susceptibility to Graves disease in UK and Polish cohorts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105E3277–E3284. (10.1210/clinem/dgaa347)
13. LEE HS, RHO JG, KUM CD, LIM JS, HWANG JS. Low bone mineral density at initial diagnosis in children and adolescents with Graves' disease. *J Clin Densitom*. 2021 Apr-Jun;24(2):275-280. doi: 10.1016/j.jocd.2020.05.006.
14. LEGER J, CAREL JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Practice and Research*. 2018 Aug;32(4):373-386. doi: 10.1016/j.beem.2018.03.014.
15. LOMBARDO F, MESSINA MF, SALZANO G, RABBONE I, LO PRESTI D, CALCATERRA V, ET AL. Prevalence, presentation and clinical evolution of graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(4):221–5. doi: 10.1159/000327587
16. LU-TING WANG, CHI-YU HUANG, CHAO- HSU LIN, BI-WEN CHENG, FU-SUNG LO, WEI-HSIN TING, YANN-JINN LEE. Graves disease is more prevalent than Hashimoto disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1083690. doi: 10.3389/fendo.2022.1083690
17. MCLEOD DS, COOPER DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012; 42(2):252–65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2
18. METWALLEY KA, FARGHALY HS, RAAFAT DM, ISMAIL AM, SAIED GM. Soluble CD40 Ligand levels in children with newly diagnosed Graves' disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Jun; 12(2): 197–201. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0108
19. METWALLEY KA, FARGHALY HS. Fracture in a girl with graves' disease induced by osteoporosis: a case report. *J Clin Images Med Case Rep*. 2021; 2:1142. doi:10.1177/11795514221150615
20. METWALLEY KA, FARGHALY HS. Graves' Disease in Children: An Update. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2023; 16: 11795514221150615. doi: 10.1177/11795514221150615
21. MOOIJ CF, CHEETHAM TD, VERBURG FA, ECKSTEIN A, PEARCE SH, LÉGER J, VAN TROTSSENBURG ASP. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1): e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073.
22. National Guideline Centre (UK). Thyroid function tests: Thyroid disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); November 2019 ISBN-13: 978-1-4731-3595-6
23. POSSELT RT, COELHO VN, PIGOZZO DC, ET AL. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017 Nov- Dec;135(6):535-540. doi: 10.1590/1516- 3180.2017.0089110617.
24. PRINZ N, TITTEL SR, BACHRAN R, BIRNBACHER R, BRÜCKEL J, DUNSTHEIMER D, ET AL. Characteristics of patients with type 1 diabetes and additional autoimmune disease in the DPV registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):e3381-e3389. doi: 10.1210/clinem/dgab376.
25. Protocol clinic național „Tireotxicoza”, Chișinău 2010, 56 p.
26. SIMON M, RIGOU A, LE MOAL J, ZEGHNOUN A, LE TERTRE A, DE CROUY-CHANEL P, KAGUELIDOU F, LEGER J. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: a nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(8):2980–2987 doi: 10.1210/jc.2018-00273
27. SMITH TJ, HEGEDUS L. Graves' disease. *N Engl J Med* 20 oct 2016;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030.
28. TRIOLO TM, ARMSTRONG TK, MCFANN K, YU L, REWERS MJ, KLINGENSMITH GJ, ET AL. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1211-3. doi: 10.2337/dc10-1756.
29. VALLIANOU N, STRATIGOU T, KOUTROUMPI S, VLASSOPOULOU B, TSAGARAKIS S, IOANNIDIS G. Auto-immune thyroiditis in patients with type 1 diabetes mellitus: A long-term follow-up study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan-Feb;13(1):608-611. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.048.
30. WEETMAN AP. Graves' disease 1835-2002. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:114-8. doi: 10.1159/000067837.
31. XIE H, CHEN D, ZHANG J, YANG R, GU W, WANG X. Characteristics of Graves' disease in children and adolescents in Nanjing: A retrospective investigation study. *Front Public Health*. 2022 Oct 11;10:993733. doi: 10.3389/fpubh.2022.993733. eCollection 2022.
32. ZAAT AS, DERIKX JPM, ZWAVELING- SOONAWALA N, VAN TROTSSENBURG ASP, MOOIJ CF. Thyroidectomy in pediatric patients with Graves' disease: a systematic review of postoperative morbidity. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):39-51. doi: 10.1159/000511345.

#### **Autor corespondent:**

Mîndru Elena, medic rezident pediatriu, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP IMC  
tel.: 078840642  
e-mail: mindruelenausmf@gmail.com

# HIPOTIROIDISMUL PRIMAR CONGENITAL: ASPECTE CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI EVOLUTIVE – PARTICULARITĂȚILE UNUI STUDIU DE CAZ

Grosu Victoria<sup>1</sup>, Revenco Ninel<sup>1,2</sup>, Ciuntu Angela<sup>1</sup>, Gorbunov Galina<sup>1</sup>, Mândru Elena<sup>1,2</sup>,  
Martalog Petru<sup>1</sup>, Chiriac Andrian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamentul de Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului

## Rezumat:

**Actualitatea temei.** Hipotiroidismul congenital (HC) este un grup de afecțiuni ale glandei tiroide care apar imediat după naștere și se caracterizează prin pierderea parțială sau completă a funcției acesteia. Hipotiroidismul congenital netratat duce la dizabilități intelectuale. Screeningul nou-născutului pentru HC ar trebui efectuat la toți sugarii. Diagnosticul prompt de către endocrinolog care duce la un tratament precoce și adecvat are ca rezultat rezultate neurocognitive extrem de normale la vârsta adultă. Cu toate acestea, screeningul nou-născutului pentru hipotiroidism nu este încă practicat în toate țările la nivel global, 70% dintre nou-născuții din întreaga lume nu sunt supuși unui screening [3]. **Scopul studiului.** Identificarea precoce prin metode complexe clinico-paraclinice a hipotiroidiei congenitale primare la un copil și aprecierea tacticii de tratament. **Material și metode.** Se prezintă un caz clinic al unei fetițe internată repetat în secția endocrinologie a IMSP IMC, începând cu vârsta de la 1 lună până la 17 ani cu hipotiroidie congenitală primară. Metodele de investigație în baza cărora a fost stabilit diagnosticul:

radiografia șei turcesti, tomografie computerizată cerebrală, echoencefalografie, electrocardiografie, retinoscopie, investigațiile biochimice și clinice. Determinarea statusului hormonal – hormonii T3, T4, TSH în sânge, s-a efectuat prin metoda ELISA. **Rezultate:** Raportăm cazul unei fetițe de 17 ani, care a fost evaluată în spitalizări repetate pe parcursul vieții, începând de la 1 lună de viață, în primul an de 2 ori și până la 17 ani periodic cu diagnosticul clinic de hipotiroidie primară congenitală, forma gravă, subcompensată, retard mental moderat cu un fenotip cu dismorfism cranio-facial. A primit tratament de substituție cu Levotiroxină. Testare psihologică: retard mental ușor asociat cu hipotiroidie. **Concluzii.** Recunoașterea timpurie a hipotiroidismului congenital este un lucru important pentru corectitudinea tratamentului la etapa inițială și evaluarea prognosticului. Managementul optim al copiilor cu hipotiroidie trebuie să fie individualizat și necesită o abordare complexă și multidisciplinară.

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidism primar congenital, retard mental

## Summary: CONGENITAL PRIMARY HYPOTHYROIDISM: CLINICAL-DIAGNOSTIC AND EVOLUTIONARY ASPECTS – THE PARTICULARITIES OF A CASE STUDY

**Background.** Congenital hypothyroidism (CH) is a group of disorders of the thyroid gland that appear immediately after birth and are characterized by partial or complete loss of its function. Untreated congenital hypothyroidism leads to intellectual disabilities. Newborn screening for CH should be performed in all infants. Prompt diagnosis by newborn screening leading to early and adequate treatment results in grossly normal neurocognitive outcomes in adulthood. However, newborn screening for hypothyroidism is not yet practiced in all countries globally. Seventy percent of neonates worldwide do not undergo newborn [3].

**Aim.** Early identification through complex clinical-paraclinical methods of primary congenital hypothyroidism in a child and assessment of treatment tactics.

**Materials and methods.** We present a clinical case of a girl hospitalized repeatedly in the endocrinology section of Mother and Child Institute, in dynamics from the age of 1 month to 17 years with primary congenital hypothyroidism. The investigative methods on the basis of which the diagnosis was established: X-ray of the Turkish

saddle, computer tomography of the brain, echoencephalography, electrocardiography, retinoscopy, biochemical and clinical investigations. The determination of the hormonal status, especially of the T3, T4, TSH hormones in the blood was carried out by the ELISA method. Results: We report the case of a 17-year-old girl, who presented herself in multiple hospitalizations during her life from 1 month of life to 17 years of age with the clinical diagnosis of congenital primary hypothyroidism, severe form, undercompensated, mild mental retardation with a phenotype with craniofacial dysmorphism. The child received substitution treatment with Levothyroxine. Psychological testing: moderate mental retardation associated with hypothyroidism. **Conclusions.** Early recognition of HC is important for correct treatment at the initial stage and assessment of prognosis. The optimal management of children with hypothyroidism, should be individualized and requires a complex and multidisciplinary approach.

**Keywords:** congenital primary hypothyroidism, mental retardation

**Introducere.** Hipotiroidismul congenital (HC) este un grup de afecțiuni ale glandei tiroide, care apar imediat după naștere și se caracterizează prin pierderea parțială sau completă a funcției acesteia. Hormonii tiroidieni (TH) sunt esențiali pentru un proces de dezvoltare armonioasă la începutul vieții. HC este cea mai răspândită tulburare endocrină la nou-născuți, sugari și copii în special sub 3 ani. Deficitul de TH începe în viața fetală din cauza tulburărilor axei tiroidei. HC poate fi primar (tulburări ale glandei tiroide) sau secundar/terțiar (tulburări hipofizare/hipotalamice); fiecare dintre ele poate fi temporar (THC) sau permanent (PHC) [1,5,13].

În regiunile în care gusa este endemică, riscul de a avea copii cu HC crește semnificativ față de indicatorii generali din populație [2,3,13]. Deficiența hormonilor tiroidieni duce la o încetinire a dezvoltării creierului, o scădere a numărului de neuroni și celule gliale, o scădere a conținutului de mielină, o scădere a densității axonilor și a sinapselor, ceea ce afectează dezvoltarea psihomotorie, vorbirea și dezvoltarea intelectuală a copilului [2,4,6].

Incidența HC variază de la 1 caz la 4000–5000 de nașteri în Europa și America de Nord până la 1 caz la 6000–7000 de nașteri în Japonia [1]. În plus, copiii cu sindrom Down au un risc de 35 de ori mai mare de a dezvolta HC comparativ cu populația generală. La fete, boala apare de 2-2,5 ori mai des, decât la băieți [1,3]. În funcție de severitatea manifestărilor, hipotiroidismul la copii poate fi tranzitoriu, subclinic sau manifest. În funcție de nivelul de perturbare a producției de hormoni tiroidieni, la copii se distinge hipotiroidismul primar (tiroidogen), secundar (hipofizar) și terțiar (hipotalamic) [1,4].

Cea mai frecventă cauză a HC (85-90% din cazuri) este patologia glandei tiroide în sine, din cauza defectelor formațiunii glandulare în timpul embriogenezei. Acestea includ ectopia, ageneza și hipoplazia, care reprezintă 30–45%, 35–45% și, respectiv, 5% din cazuri [1,5]. Deteriorarea glandei tiroide a fătului poate fi provocată de factori de mediu nefavorabili (radiații, lipsa iodului în alimente), infecții intrauterine, femeia însărcinată luând anumite medicamente (tireostatice, tranchilizante, bromuri, săruri de litiu), antecedente de tiroidite autoimune, gusa endemică, dar cauzele exacte ale acestor modificări rămân necunoscute [1,4].

În 10-15% din cazuri, hipotiroidismul la copii este asociat cu sinteza afectată a hormonilor tiroidieni, metabolismul acestora sau deteriorarea receptorilor tisulari responsabili de sensibilitatea țesuturilor la acțiunea lor. Hipotiroidismul secundar și terțiar la copii poate fi cauzat de o anomalie congenitală a glandei pituitare și/sau a hipotalamusului, sau de un defect genetic în sinteza hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) și a hormonului de eliberare a tiroidei, care reglează secreția de hormoni tiroidieni [6]. HC este un grup de boli eterogene ca etiologie, cel mai adesea cauzate de imaturitatea morfofuncțională a glandei tiroide, mai rar de sistemul hipotalamo-hipofizar (HPA) [4]. Printre cauzele hipotiroidismului primar se numără disgeneza glandei tiroide (tulburări ale structurii și angajării): ageneză; hipoplazie; hemiageneză; distopie (lingual, sublingual, median, retrosternal) [12].

Dishormonogeneza (sinteza afectată a hormonilor tiroidieni) se produce în caz de:

- defect în transportul iodului (mutația genei SLC5A5 (NIS) [1,10,14];
- defect al sistemului peroxidazei (mutația genelor TPO, DUOX2, DUOX2A2) [1,9];
- defect în sinteza tiroglobulinei (mutația genei TG) [1,12,14];
- sindromul Pendred (mutația genei SLC26A4) [1,12,14];
- defect de deioidare (mutația genei IYD) [1,12,14].

Hipotiroxinemia duce la dezvoltarea tulburărilor metabolice, la scăderea ratei proceselor oxidative și a activității sistemelor enzimactice, la creșterea permeabilității celulare transmembranare și la acumularea

de produse metabolice suboxidate în țesuturi [1,2,5]. Deficiența hormonilor tiroidieni perturbă grav procesele de creștere și diferențiere a tuturor țesuturilor și sistemelor corpului.

Sistemul nervos central al copilului suferă cel mai mult din cauza lipsei de hormoni tiroidieni. Nivelurile scăzute de hormoni tiroidieni, în special în primele luni de viață, duc la o întârziere a mielinizării fibrelor nervoase, o scădere a acumulării de lipide și glicoproteine în țesutul nervos, ceea ce provoacă în cele din urmă tulburări morfofuncționale la nivelul membranelor neuronilor căilor cerebrale [11].

Ireversibilitatea leziunilor sistemului nervos central în HC în absența tratamentului este asociată cu caracteristicile de creștere și maturizare ale creierului nou-născutului. În perioada de creștere maximă și neurogeneză activă, care are loc în primele 6 luni de viață ale unui copil, creierul este deosebit de sensibil la efectele adverse, inclusiv la lipsa tiroxinei. Prin urmare, insuficiența tiroidiană în perioada critică a celei mai rapide dezvoltări a sistemului nervos central întârzie maturizarea acestuia, ducând la retard mental ireversibil [2,6,8].

**Scopul studiului.** Abordarea clinico-paraclinică complexă a hipotiroidiei primare congenitale, formă gravă, subcompensată cu consecințe neurologice, pornind de la evaluarea unui caz clinic de boală, urmărind efectuarea unui diagnostic complex, inclusiv de laborator, hormonal și inițierea tratamentului individualizat de substituție în astfel de cazuri.

**Material și metode.** În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului secția de endocrinologie a fost evaluat cazul clinic al unei fete în dinamică, cu periodicitate la vârsta de 1 lună – 17 ani cu simptome clinice sugestive așa ca: retard în dezvoltare mintală, cefalee periodică, fatigabilitate, labilitate emoțională. Printre examinările efectuate au fost: radiografia șei turcești, tomografie computerizată cerebrală, echoencefalografie, electrocardiografie, retinoscopie, investigațiile biochimice și clinice. Determinarea statusului hormonal, în special al hormonilor T3,T4, TSH în sânge s-a efectuat prin metoda ELISA.

**Rezultate:** Raportăm cazul unei fete de 17 ani, care a fost supravegheată și tratată în spitalizări repetate pe parcursul vieții de la 1 lună de viață până la 17 ani periodic cu diagnosticul clinic de hipotiroidie primară congenitală, forma gravă, subcompensată, retard mental ușor. Strabism divergent alternant.

**Caz clinic.** *Anamneza bolii:* copilul este diagnosticat cu hipotiroidie primară congenitală de la vârsta de 1 lună, în dinamică a fost evaluată și tratată de repetate ori de endocrinolog, medic de familie și se află la tratament permanent de substituție cu L-thyroxin, la vârsta de 17 ani a administrat 100 mcg/zi. A fost internată de repetate ori în secția de endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru investigații și tratament. *Anamneza vieții:* Copilul de la I sarcină, I naștere, prin cezariană, masa la naștere – 4600 g, talia – 54 cm, a fost alimentată la sân până la vârsta de 3 ani și 2 luni, de la 1 lună s-au identificat dereglări de tonus muscular, icter prelungit, constipații, dereglări gastrointestinale periodice, după inițierea hormonoterapiei de substituție în funcție de masa corporală, s-a observat o evoluție cu ameliorare a evenimentelor clinice. De menționat, că diversificarea alimentației s-a produs cu întârziere la vârsta de 1 an, vaccinoprofilaxia s-a efectuat după calendar individual, luând în considerare maladia de bază. Rezultatele datelor clinice a fetei la vârsta de 11 ani: conștiința clară, poziția activă, statura=140 cm (SDS = + 0,21) și masa=31 kg (SDS = – 0,16), IMC=15,8 kg/m<sup>2</sup>, în dinamică la vârsta de 12 ani dezvoltată fizic proporțional cu constituție normostenică, cu un fenotip cu dismorfism cranio-facial, glasul răgușit, indicii statutari -144 cm (SDS=-0,87) și masa=31 kg (SDS=-1,35), IMC=14,9 kg/m<sup>2</sup> (percentila 6). Datele clinice obiective în dinamică la vârsta de 14 ani au notat o dezvoltare fizică proporțională cu constituție normostenică, fenotip cu dismorfism cranio-facial, statura=159,5 cm (SDS=+0,16) și masa=49,6 kg (SDS=+0,03), IMC=19,5 kg/m<sup>2</sup> (percentila 54). Datele parametrilor vitali: FCC- 87 b/min, FCR 24/min, TAS 116/TAD 76 mmHg, puls ritmic, plin bilateral, simetric. Obiectiv



pilozitate pubiană și axilară absentă. Glanda tiroidă se palpează în locul tipic, este moale, indoloră, de volum obișnuit.

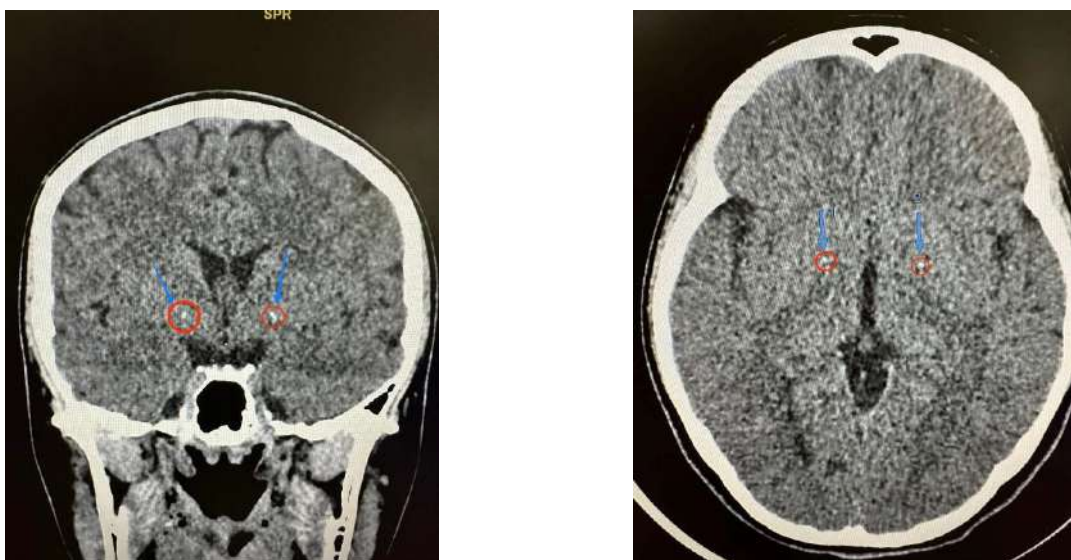
*Investigații paraclinice – examenul biochimic al sângelui:* bilirubina totală- 9,7 mmol/l; ALAT -13,3 U/L; ASAT -22,8 U/L; Calciu -2,44 mmol/l; colesterol total – 4,8 mmol/l; Fier -17,49 mmol/l; Fosfor -1,57 mmol/l; Glucoza -5,0 mmol/l; *hemoleucograma* – fără modificări patologice. Biomarkerii hormonal în sânge la 11 ani – nivelul T3 – 1,9 (N 0,5-1,8) ng/ml, nivelul T4 – 12,8 (N 4,8-11,6) ng/ml, TSH – 0,01 (N 0,3-4,0), în dinamică la 14 ani nivelul hormonilor T3 – 1,1 (N 0,5-1,8 ), ng/ml, nivelul hormonului T4 -8,1 (N 4,8-11,6) ng/ml, determinarea TSH – 2,8 (N 0,3- 4,0) pe fon de terapie hormonală. *În cadrul tomografiei computerizate cerebrale la vârsta de 17 ani:* se identifică microcalcinate la nivelul nucleilor bazali (figura 1). *Radiografia șei turcești* – 8×10 (20×24)-1 în regim digital: șaua turcească de forma ovală, de tip închis cu dimensiunile 7x5 mm, structura osoasă fără modificări patologice vizibile, sinusul sfenoidal transparent.

Diagnosticul oftalmologic a marcat – OV Astigmatism hipermetropic grad mic, strabism divergent alternant. *Diagnostic clinic la vârsta de 11 ani:* hipotiroidie primară congenitală, formă gravă, cu consecințe neurologice. Strabism divergent alternant. Hipermetropie grad mic. Retard mental ușor.

*Tratament medicamentos:* a fost indicat tratament cu L-Thyroxin comprimate 100 mcg 1 pastilă dimineața cu corecție după rezultatele analizelor hormonale, evidența medicului endocrinolog, pediatru, medicului de familie, neurolog, oftalmolog, psihiatru.

În examenul clinic la vârsta de 17 ani, având în vedere deficiența de compensare remarcată prezenta simptome clinice: oboseală, cefalee periodică, labilitate emoțională, dispnee la efort fizic moderat, administrează permanent tratament de substituție cu Levotiroxină sodică în doza de 100 mcg/zi. La examenul obiectiv dezvoltată fizic proporțional cu constituție normostenică: statura

=164 cm (SDS=0,31) și masa corpului =55,5 kg (SDS=+0,42), IMC=20,6 kg/m<sup>2</sup> (percentila 46). Tegumentele în examenul obiectiv erau de culoare palidă, pielea uscată difuz, buzele fisurate. Glanda tiroidă la palpare se prezenta moale, indoloră, fără majorare în dimensiuni. Datele obiective din partea sistemului respirator și cardiovascular nu au notat modificări patologice, FCC -84 b/min, TAS -126 mmHg, TAD-78 mmHg. Datele examenului obiectiv a sistemului gastrointestinal și urogenital nu au notat modificări patologice. *Rezultatele examinărilor instrumentale în dinamică:*



**Fig.1. Microcalcinate la nivelul nucleilor bazali.**



*Electrocardiograma* – ritm sinusal cu FCC 86/min, axa electrică a inimii de tip S1 S2 S3, bloc incomplet de ram drept a fascicolului His, hiperfuncția VD. *ECHOEG* – congestie venoasă marcată. Retinoscopia – congestie venoasă marcată. Ultrasonografia abdominală fără modificări patologice din partea organelor interne și ale sistemului reno-urinar. Investigatiile de laborator în dinamică: biochimia sângelui – funcția ficatului, pancreasului, rinichilor, metabolismul ionilor, glicemia în limitele normei, hemoleucograma – parametrii normali. În dinamică la 14 ani nivelul hormonilor T3 – 2,1 (N 0,5-1,8) ng/ml, nivelul hormonului T4 -13,1 (N 4,8-11,6) ng/ml, determinarea TSH – 0,01 (N-0,3-4,0), pe fon de terapie de substituție. Se menține strabism divergent alternant în cadrul examenului oftalmologic. CT cerebral: microcalcinate milimetrice punctiforme în nuc lentiform bilateral. Consultația neurologului la vârsta de 17 ani deja diagnosticată cu retard mental moderat. În baza datelor clinico-biologice a fost stabilit diagnosticul clinic: Hipotiroidie primară congenitală subcompensată, rezistentă la tratament. Retard mental moderat. Strabism divergent alternant.

**Discuții.** Este bine cunoscut faptul că hormonii tiroidieni (TH) joacă un rol fundamental în dezvoltarea țesuturilor și a organelor la începutul vieții. Rolul lor începe în perioada vieții embrionare, când în prima jumătate a sarcinii fătul are nevoie de un transfer transplacentar de hormoni tiroidieni materni. Ulterior, producția fetală de TH progresează. TH optimizează procesele critice de neurodezvoltare și maturizare a creierului, creșterea și dezvoltarea mentală, precum și metabolismul [6,8]. În sistemul nervos central, principalele efecte ale deficienței de TH includ deficite în migrarea și proliferarea neuronilor, scăderea exprimării factorilor de diferențiere neuronală, reducerea grosimii corticale, displazii corticale, afectarea dezvoltării dendritelor și a axonilor, scăderea expresiei proteinelor implicate în plasticitatea sinaptică și mielinizarea întârziată și dezvoltarea hipocampului, care este esențială pentru funcțiile cognitive, senzoriale și memorie [2]. Aceste influențe complexe pot duce la tulburări permanente ale SNC, pot cauza deficite neurologice și psihiatrice, dizabilități intelectuale, spasticitate, tulburări ale mersului și coordonării și deficite de auz/atenție, care nu pot fi rezolvate complet prin aplicarea întârziată a tratamentului [6].

Evaluarea hipotiroidismului congenital la copii include: istoricul nașterii, istoric familial de boli autoimune, tulburări genetice, istoricul radiațiilor, exces sau deficit de iod, simptome de hipotiroidism. Printre investigațiile necesare se recomandă: teste de laborator de rutină – urmărirea testului funcției tiroidiene, autoanticorpii tiroidieni, ecografia tiroidiană, profilul lipidic, profilul glicemic, o mare importanță are metabolismul hepatic, precum și markerii funcției renale [14].

Predictorii evoluției spre hipotiroidism evident includ creșterea vârstei copilului, sexul feminin, prezența gușii, prezența TPO Abs pozitiv, niveluri ridicate de TSH la diagnostic, antecedentele familiale de boală tiroidiană autoimună și prezența altor afecțiuni autoimune (de exemplu, boala celiacă) sau sindroame genetice [9]. Cel mai important factor care afectează istoria naturală a hipotiroidismului congenital este etiologia acestuia [1].

**Diagnostic.** Având în vedere că hipotiroidismul congenital este destul de comun, nu prezintă simptome caracteristice la naștere și duce, de asemenea, la retard mental progresiv, principala metodă de diagnostic este screening-ul tuturor nou-născuților [13]. Metoda optimală de *screening* este determinarea TSH și T4 [13,14]. Testele de laborator includ: hemoleucograma, urograma, examenul biochimic al sângelui: lipidograma – nivelul de colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol, LDL-colesterol,  $\beta$ -lipoproteide, enzimele hepatice, enzimele cardiospecifice: creatinfosfokinaza- MB, lactatdehidrogenaza, probele funcționale ale rinichilor- creatinina, ureea, acidul uric, azotul restant, *clearance*-ul de creatinină serică, ionograma (K, Na, Ca, Cl, Mg), examenul hormonal: TSH, freeT4, freeT3, markerii proceselor autoimune

tiroidiene (Anti-TPO, Anti-TG) [7]. În hipotiroidia primară: nivelul TSH deseori este majorat, iar nivelul free T4 scăzut, pe când în hipotiroidia secundară, terțiară: nivelul TSH este scăzut, free T4, free T3 sunt scăzuți [4]. Pentru excluderea altor patologii asociate se recomandă selectiv: cortizolul, prolactina, hormonul adrenocorticotrop, foliculostimulant, luteinizant, estrogenul, progesteronul, testosteronul, somatotropina, IGF-1, testele de stimulare [13,14]. Investigațiile paraclinice recomandate sunt: ECG, EchoCG Doppler, radiografia toracelui, tomografia mediastinului, radiografia mâinii (identificarea zonelor de creștere a nucleelor), RMN/TC zonei hipotalamo-hipofizare [13,14]. În prezența nodulilor tiroidieni se recomandă puncție-aspirație a glandei tiroide cu ac subțire, echoghidată și examen citologic, examen ecografic al organelor interne, consultațiile specialiștilor cardiolog, gastroenterolog, neurolog, ginecolog, oftalmolog, psihiatru [14]. Dozarea hormonilor serici – se apreciază nivelul TSH și nivelul hormonilor tiroidieni liberi [13]. Hormonii totali în ser nu reflectă întotdeauna statusul metabolic. Concentrațiile proteinei de legare pot fi alterate în diverse situații și atunci fidele sunt fracțiunile libere: free T3 și free T4 [7,14]. Totuși, mulți experți consideră că măsurarea T3 total este mai fiabilă decât free T3 [5,12].

*Tratamentul* hipotiroidiei, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv. Terapia de substituție durează toată viața cu excepția formelor tranzitorii, Levothyroxinum este standardul de tratament în hipotiroidie. În hipotiroidia neonatală tratamentul substitutiv trebuie inițiat imediat în cazul *screening*-ului pozitiv, după prelevarea probelor de confirmare (a 2-a etapă a *screening*-ului). Scopul tratamentului este să fie asigurate o creștere staturală și o dezvoltare intelectuală normale. Acest lucru se realizează prin restabilirea cât mai rapidă a concentrațiilor serice de free T4 (sau T4) și TSH în intervale normale. Doza de inițiere este 10 – 15 μg/kg/zi pentru nou-născuții la termen, free T4 (sau T4) – ținta este free T4 (sau T4) în jumătatea superioară a intervalului normal pentru vârstă. TSH – ținta este TSH seric în intervalul de referință (de exemplu, 0,5-5,0 mU/L) și optimal 0,5-2 mU/L [14]. În hipotiroidia congenitală centrală măsurarea TSH seric nu este utilă și se va utiliza T4 seric. După inițierea tratamentului de substituție dozarea TSH se va efectua la 6 – 8 săptămâni. Pacienții cu hipotiroidie congenitală trebuie tratați cu Levothyroxinum în primii câțiva ani de viață și continuarea tratamentului trebuie să fie corelată cu nivelul hormonilor, statutul clinic. Odată cu creșterea copilului după ajustarea dozelor terapeutice de Levothyroxinum un control repetat a TSH se va efectua la minim 8 – 12 săptămâni, controlul biologic prin determinarea TSH este recomandat la fiecare 6 luni în sau mai des în funcție de starea bolnavului [14].

**Concluzii.** Managementul optim al copiilor cu hipotiroidie congenitală include vârsta copilului, modificările clinice și biochimice, gradul de creștere a nivelului de TSH, etiologia, durata disfuncției tiroidiene și prezența sindroamelor clinice. Diagnosticul de HC este confirmat prin testele funcției tiroidiene (TFT) și analiza tiroglobulinei (TG) și implementarea imediată a tratamentului cu levotiroxină orală, solidă sau lichidă (L-T4). Ecografia tiroidiană este importantă în investigarea hipotiroidismului congenital, mai ales când nu sunt identificate cauze clare, și urmărirea pacienților cu HC care administrează tratament.

## Bibliografie

1. Van Trotsenburg, P, Stoupa, A, Leger, J, et al. „Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update – An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology”. *Thyroid*. 2021, nr. 31(3), pp.387–418. doi: 10.1089/thy.2020.0333
2. Katsuya Uchida and Mao Suzuki. „Congenital Hypothyroidism and Brain Development: Association With Other Psychiatric Disorders”. published: 09 December 2021 doi: 10.3389/fnins.2021.7723 Susan, R, Rose,MD, Faap, Ari J.Wassner,MD și a. „Congenital Hypothyroidism: Screening and Management”. *Pediatrics*. 2023, vol 151 (1): e2022060419. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060419>

3. Jameson , J. eds. Harrison's „Endocrinology”, 4e. McGraw Hill. 2017.
4. Trotsenbur, P, StoupaT, A, Leger, J. și a. „Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology”. *Thyroid*. Mar 2021.387-419.<http://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
5. Bulus, AD, Tiftik, E. „Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test”. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017, nr. 30, pp. 1061–1066.
6. Reinehr, T. „Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent”. *Curr Opin Pediatr*. 2011, nr. 23, pp. 415–420.
7. Prezioso, G, Giannini, C, Chiarelli, F. „Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment”. *Horm Res Paediatr*. 2018, nr. 90, pp. 73–81.[doi: 10.1159/000492129](https://doi.org/10.1159/000492129)
8. Cherella, CE, Wassner, AJ. „Update on Congenital Hypothyroidism”. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020, nr. 27(1), p. 639.[doi: 10.1097/MED.0000000000000520](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000520)
9. Schultheiss, U.T, Teumer, A, Medici, M. et al. „A genetic risk score for thyroid peroxidase antibodies associates with clinical thyroid disease in community-based populations”. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, nr. 100, pp. e799-e807.
10. Persani, L. „Rescue of Neurological Development in Congenital Hypothyroidism: We Should Leave No Stone Unturned (Commentary)”. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021, nr. 106(12), pp. e5267–5269. [doi: 10.1210/clinem/dgab487](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab487)
11. Matejek, N, Tittel, SR, Haberland, H, et al. „Predictors of Transient Congenital Primary Hypothyroidism: Data From the German Registry for Congenital Hypothyroidism (AQUAPE “HypoDok”)”. *Eur J Pediatr*. 2021, nr. 180, pp. 2401–2408.[doi: 10.1007/s00431-021-04031-0](https://doi.org/10.1007/s00431-021-04031-0).
12. Leger, J, Olivieri, A, Donaldson, M, et al. „European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism”. *Horm Res Paediatr*. 2014, nr. 81, pp. 80–103. [doi: 10.1159/000358198](https://doi.org/10.1159/000358198)
13. Vudu, L, Seremet, A, Vudu, S. et. al. „Hipotiroidia”. PCN -34, ediția II, Chișinău, 2023, 45 p.

***Autor corespondent:***

Grosu Victoria, dr. hab. șt.biol, conf. univ, USMF,, Nicolae Testemițanu”

e-mail: [grosu.victoria@usmf.md](mailto:grosu.victoria@usmf.md);

Tel.+37360487455

# RINICHI DE TIP „PANCAKE KIDNEY” PELVIN – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Angela Ciuntu<sup>1</sup>, Jana Bernic<sup>2,3</sup>, Svetlana Beniș<sup>1</sup>, Victoria Celac<sup>3</sup>,  
Lilia Romanciuc<sup>1</sup>, Zinaida Ceban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>3</sup>ISMP Institutul Mamei și Copilului

## Rezumat:

**Introducere.** „Pancake kidney” (PK) este cea mai rară formă de fuziune renală, care se estimează că apare la 1 din 65.000–375.000 de persoane și își primește numele de la forma sa aplatizată și fuziunea completă a ambilor rinichi, fără prezența unui istm. Poate fi asociată cu malformații congenitale ale altor sisteme sau organe. **Scopul lucrării.** Elucidarea caracteristicilor clinice ale anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar – rinichi de tip „pancake kidney” pelvin la copii pe baza unui caz clinic al unui băiețel cu vârsta de 7 ani. **Material și metode de investigație.** Datele anamnestice, clinice și paraclinice au fost preluate din fișa medicală a pacientului internat în secția urologie a ISMP IMC. Metodele investigaționale au inclus: investigații biochimice și clinice, ultrasonografia rinichilor și organelor abdominale (USG), ECG, ecocardiografia (EcoCG), Tomografia computerizată a rinichilor cu contrastare intravenoasă multifazică (CT). **Rezultatele investigațiilor.** Băiat, cu vârsta de 7 ani, internat cu acuze: dureri în abdomen, dispnee la efort fizic moderat, cardialgii, scăderea capacității de concentrare

și memorie. Paraclinic: Ultrasonografia rinichilor relevă rinichiul drept de dimensiuni 90x42 mm, parenchimul 13 mm. Rinichiul stâng în formă de potcoavă. Rinichiul drept și stâng distopiați, ptozați. Tomografia computerizată a rinichilor cu contrastare intravenoasă multifazică: Date imagistice sugestive pentru anomalie de fuziune și amplasare-rinichi de tip „pancake kidney” pelvin, cu ureter și vena solitară. Spina bifida S1. **Concluzii.** PK este o anomalie renală rară, care poate fi asimptomatică sau poate cauza complicații urinare. Ultrasonografia renală este examenul imagistic de primă linie pentru diagnosticul și urmărirea malformației renale. Tomografia computerizată (CT) și Urografia prin Rezonanță Magnetică (MRU) sunt tehnici de a doua linie utilizate pentru confirmarea diagnosticului clinic. Supravegherea pacienților cu malformații renourinare include monitorizarea permanentă a funcției renale, și prevenirea complicațiilor infecțioase și obstructive sau formarea de calculi renali.

**Cuvinte-cheie:** „pancake kidney”, rinichi ectopic, malformație congenitală a tractului urinar

## Summary: PELVIC “PANCAKE KIDNEY” – CASE REPORT

**Background.** “Pancake kidney” (PK) is the rarest form of renal fusion, estimated to occur in 1 in 65,000– 375,000 individuals, and gets its name from its flattened shape and the complete fusion of both kidneys, without the presence of an isthmus. It can be associated with congenital malformations of other systems or organs. **Objective of the study.** Elucidation of the clinical characteristics of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract – pelvic “pancake kidney” in children based on a clinical case of a 7-year-old boy. **Material and methods.** The anamnesis, clinical, and paraclinical data were obtained from the medical record of the patient hospitalized in the Urology Department of the Mother and Child Institute. The investigative methods included biochemical and clinical investigations, ultrasound of the kidneys and abdominal organs (USG), ECG, echocardiography (EchoCG), and computed tomography of the kidneys with multiphase intravenous contrast (CT). **Results.** Patient: boy, 7 years old, admitted with complaints: decreased concentration and memory capacity, growth disorders, cardialgia, dyspnea on moderate physical exertion. Paraclinical fin-

dings Renal ultrasound findings: right kidney dimensions: 90 x 42 mm, parenchyma thickness – 13 mm. Left kidney: horseshoe shaped, developmental anomaly of the urinary system. Both right and left kidneys are ectopic and ptotic. CT scan of the kidneys with multiphase intravenous contrast: imaging findings suggestive of fusion and positioning anomaly – „pancake kidney” in the pelvic region, with solitary ureter and vein. Spina bifida at S1 level. **Conclusions.** PK is a rare renal anomaly that can be asymptomatic or may cause urinary complications. Ultrasonography is the first-line imaging examination for diagnosing and monitoring the renal malformation. Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Urography (MRU) are second-line techniques used to confirm the clinical diagnosis. The follow-up of patients with renal and urinary malformations includes continuous monitoring of renal function and the prevention of infectious and obstructive complications or the formation of kidney stones.

**Keywords:** “pancake kidney,” ectopic kidney, congenital malformation of the urinary tract.



**Introducere.** Malformațiile renale congenitale (MRC) apar la 3,3-11,1% din populație și reprezintă aproximativ 50% din toate anomaliile congenitale. Acestea includ anomalii ale numărului (agenesia renală, rinichi suplimentar), formei (rinichiul în formă de potcoavă și "Pancake kidney" (PK)), localizării (ectopia unilaterală/bilaterală simplă sau obișnuită, ectopia traversată cu sau fără fuziune), rotației, parenchimului renal (rinichi polichistic displazic și boli renale chistice) și reduplicarea pelvisului și uretrelor. [1]

„Pancake kidney” (PK) este cea mai rar întâlnită anomalie structurală, în mai puțin de 10% din cazuri. Aceasta apare când rinichii sunt fuzionați extensiv de-a lungul suprafețelor mediale ale fiecărui pol, formând o masă renală unică în formă de disc sau scut, care nu are niciun sept de delimitare. Poate fi afectată aproximativ 1 din 65.000-375.000, având o preponderență la sexul masculin (raport băieți: fete constituie 2,5:1) și poate fi detectată la orice vârstă. Fiecare jumătate a rinichiului este drenată de propriul său sistem colector, care nu are conexiune cu partea opusă. Acestea sunt de obicei diagnosticate incidental, iar majoritatea pacienților cu PK sunt asimptomatici, dar pot exista malformații asociate ale altor sisteme sau organe. Pacienții afectați prezintă un risc mai mare de complicații, cum ar fi infecțiile recurente ale tractului urinar sau obstrucția.

#### **Clasificarea ectopiei renale.**

McDonald, McClellan și colegii lor au clasificat ectopia renală încrucișată și fuzionată (în ordine descrescătoare a frecvenței) în șase categorii. [2]

**Tipul A** – Fuziunea încrucișată inferioară. Aici, partea superioară a rinichiului încrucișat ectopic se fuzionează cu partea inferioară a rinichiului neîncrucișat ipsilateral. Pelvisul ambilor rinichi poate fi situat anterior.

**Tipul B** – Rinichi în formă de S sau sigmoid. Aici, rinichiul încrucișat ectopic este plasat inferior, cu pelvisul îndreptat lateral, iar rinichiul neîncrucișat ipsilateral este plasat superior, cu pelvisul îndreptat medial. În această situație, pelvisul ambilor rinichi este plasat corect, deoarece cei doi rinichi se fuzionează după finalizarea rotirii pe axa verticală.

**Tipul C** – Rinichiul în formă de minge. Aici, fuziunea apare unilateral pe o suprafață largă, iar pelvisurile ambilor rinichi sunt plasate anterior. Ureterul din rinichiul poziționat ectopic trece peste linia mediană și este plasat mai inferior decât cel ipsilateral.

**Tipul D** – Rinichiul în formă de L. Aici, rinichiul ectopic încrucișat se află transversal și se fuzionează parțial cu partea inferioară a rinichiului neîncrucișat ipsilateral.

**Tipul E** – Rinichiul în formă de disc (poziționare unilaterală). Aici, ambele rinichiuri sunt fuzionate pe întreaga suprafață medială.

**Tipul F** – Rinichiul încrucișat și fuzionat superior (cel mai puțin comun tip). Aici, partea inferioară a rinichiului plasat ectopic și încrucișat se fuzionează cu partea superioară a rinichiului neîncrucișat ipsilateral. Pelvisul ambilor rinichi este plasat anterior.

Ascensiunea țesutului renal primitiv (blastema metanefrică) și a mugurului ureteric începe în săptămâna a cincea a vieții intrauterine și se completează în săptămâna a noua de vârstă gestațională. [3]

**Scopul studiului.** Elucidarea caracteristicilor clinice ale anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar – **rinichi de tip „pancake kidney” pelvin** la copii pe baza unui caz clinic din cadrul IMSP IMȘIC.

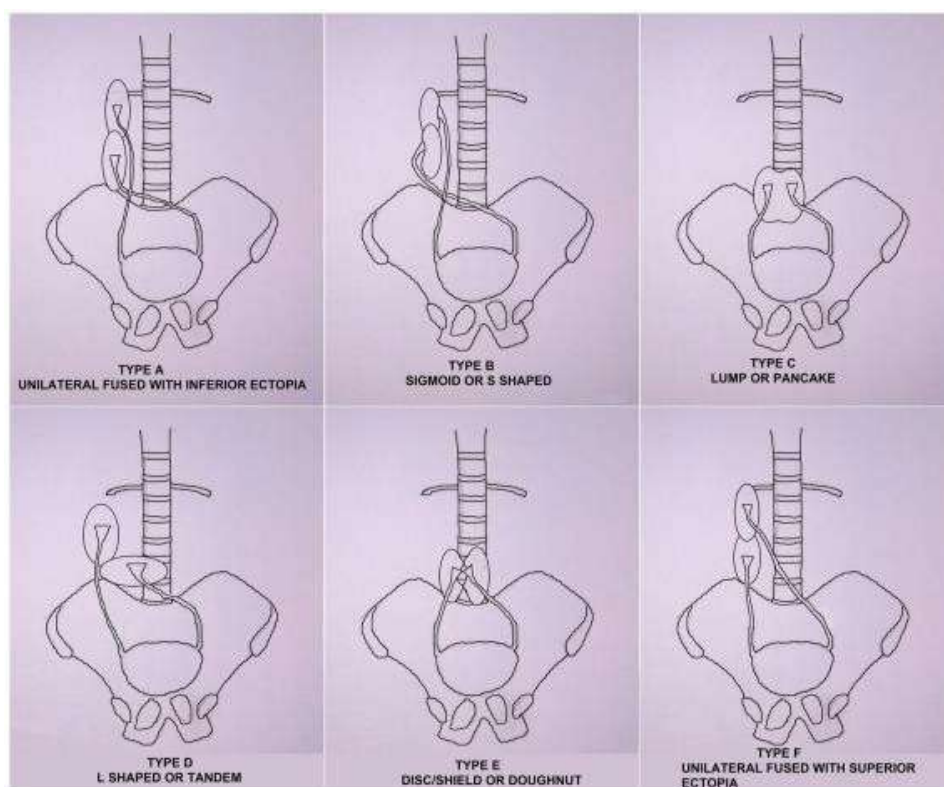


Fig. 1. O ilustrație realizată de mână care prezintă clasificarea McDonald și McClellan a ectopiei renale fuzionate traversate. [3]

### Material și metode de investigație

Se prezintă cazul clinic al unui băiețel cu vârsta de 7 ani care a fost spitalizat prima dată în secția urologie IMSP IMC la vârsta de 4 ani pentru evaluarea clinico-paraclinică și stabilirea diagnosticului clinic: **Anomalie renourinară de fuziune și amplasare-rinichi de tip „pancake kidney” pelvin, cu ureter și vena solitară.** Metodele investigaționale în baza cărora a fost stabilit diagnosticul au inclus investigațiile biochimice și clinice, ultrasonografia rinichilor și organelor abdominale (USG), ecocardiografia (EcoCG), Tomografia computerizată a rinichilor cu contrastare intravenoasă multifazică (CT).

**Rezultatele investigațiilor.** Băiat, cu vârsta de 7 ani, internat cu acuze: dureri în abdomen, dispnee la efort fizic moderat, cardialgii, scăderea capacității de concentrare și memorie.

Copilul este născut de la a II-a sarcină, a II-a naștere, per vias naturalis, născut prematur, la termenul de gestație 36 săptămâni, greutatea-2500g, talia-49 cm, Scorul APGAR – 7/8 p. Sarcina a decurs pe fondal de diabet gestațional. Postnatal copilul a fost examinat prin ECO-CG Doppler- Hipertrofia ușoară a pereților ventriculului stâng (VS ). Funcția de pompă a miocardului VS în limitele normei. MCC – Stenoza moderată valvulară a aortei. FOP (Foramen ovale patent). Hipertensiune pulmonară moderată. Insuficiența valvei tricuspide gr.I. Insuficiența valvei pulmonare gr. I.

La vârsta de 2 luni se internează în secția chirurgie nou-născuți cu diagnosticul: **Hernie inghinală majoră bilaterală. Criptorhidie, forma inghinală pe dreapta.**

La vârsta de 4 ani a fost internat în secția neurologie IMSP IMC cu diagnosticul clinic: Encefalopatie neprecizată cu hemipareză pe dreapta. Tulburări de tonus muscular.

La vârsta de 6 ani a fost examinat la ECOCG cu diagnosticul clinic: MCC. Valva Ao bicuspidă, stenoza largă (GP 24 mmHg). Insuficiența valvei aortice, regurgitare gr. I.

**Examenul obiectiv:** Tegumentele palide, curate. Turgorul și elasticitatea păstrate. Greutatea – 28.7 kg (P 97, 1,93 DS), talia – 103 cm (< P 1, -2,65 DS), IMC -26,9 kg /m<sup>2</sup> (P 99, 3,55 DS).

Dezvoltarea fizică dizarmonioasă. Tipul constituțional hiperstenic. Țesutul adipos – dezvoltat în exces. Inspecția coloanei vertebrale: cifo-scolioză toraco-lombară.

**Sistemul cardiovascular:** FCC – 88 b/min, TAMD – 93/55 mmHg, TAMS – 95/60 mmHg, SpO<sub>2</sub> – 98%. Examenul vaselor periferice – puls perceptibil pe vase periferice. Palpația – șocul apexian în spațiul V intercostal stâng, la linia medioclaviculară stângă. Limitele cordului – nu sunt deplasate. Auscultația cordului-zgomotele cardiace – ritmice, clare. Sufluri – sistolic în focarul tricuspidian.

**Sistemul uro-genital:** Inspecția regiunii lombare fără particularități. Semnul Giordani – negativ bilateral. Abdomenul moale, nu este sensibil la palpare. Vezica urinară indoloreă la palpare. Diureza păstrată, micții libere, indolare.

#### **Investigații paraclinice:**

**În hemoleucogramă:** hemoglobina – 112g/l, eritrocite –  $3,9 \times 10^{12}$ ; leucocite –  $11,6 \times 10^9$ , nesegmentate -4%, segmentate – 29%, eozinofile – 1%, limfocite – 59%, monocite – 7%, VSH – 7 mm/h.

**În analiza biochimică a sângelui:** proteina totală – 75,60 g/l, ureea – 3,6 mmol/l, creatinina – 65 μmol/l, glucoza – 6,4 mmol/l, ALAT – 41,1 U/l, ASAT – 62,3 U/l ( N 0-40 U/L) , creatinkinaza 914 U/L ( N 0-170 U/L), lactat dehidrogenaza – 453 U/L (N 120-300 U/L), fosfataza alcalină – 331 mmol/l (0-300 U/L), colesterol total – 4,0 mmol/l, trigliceride – 1,47 mmol/l, β -lipoproteide -35 u.c.

**Ionograma:** K – 4,77 mmol/l, Na – 141 mmol/l, Mg-0.59 mmol/l, Ca – 2,04 mmol/l, Fosfor -1,72 mmol/l.

**Coagulograma:** indicele protrombinic – 89%, fibrinogenul – 2,58 g/l. APTT- 27,60 sec, INR-1,08, Protrombina după Quik – 82,80%.

**Sumarul urinei** fără modificări.

**La ecografia renală:** rinichiul drept de dimensiuni 90x42 mm, parenchimul 13 mm. Rinichiul stâng în formă de potcoavă. Rinichiul drept și stâng distopati, ptotați. **Ecografia organelor abdominale:** Ficatul – lobul drept – 90 mm, lobul stâng – 46 mm, contur regulat, ecogenitate sporită relativ. Vena portă – 7 mm, vena cava inferioară-8mm, vezica biliară – 46x17 mm, pereții nu sunt îngroșați, conținut omogen, pancreasul – 13x10x12 mm, parenchimul omogen, ecogenitate sporită, splina – 64x25 mm, omogenă.

**Tomografia computerizată a rinichilor** cu contrastare intravenoasă multifazică: absența vizualizării rinichilor bilateral în loc tipic. Se determină masa de țesut renal localizată la nivelul bazinului mic, raportat la nivelul vertebrei L5-S2, caudal cu 2 cm de bifurcarea aortei abdominale, anterior de arterele iliace commune, parenchim omogen, distincția cortico-medulară respectată, grosimea cortexului obișnuită cu dimensiuni 7,2 cm (transversal) x 3 cm (anteroposterior) x 5,8 cm (vertical). Vena renală unică cu drenare în vena cava inferioară-cu diametru maxim 0,69 cm. În faza urografică, se vizualizează un singur sistem colector deformat amplasat anterior, cu ureter unic pe stânga, scurtat în lungime – 5,8 cm, cu drenarea în vezica urinară în loc tipic, ureter pe dreapta nu se determină. Date imagistice sugestive pentru anomalie de fuziune și amplasare-rinichi de tip „pancake kidney” pelvin, cu ureter și vena solitară. Spina bifida S1.

**A fost efectuată investigarea cariotipului**-variantea polimorfă a cariotipului masculin normal.

**ECOCG Doppler Color** dinamic – MCC. Valva Ao bicuspidă, stenoza largă (GP 24 mmHg). Insuficiența valvei aortice, regurgitare gr. I.

Copilul a fost consultat de **urolog, nefrolog, cardiolog, ortoped-traumatolog, endocrinolog, neurolog.**

**În baza celor expuse a fost stabilit diagnostic clinic: Anomalie renourinară de fuziune și amplasare-rinichi de tip „pancake kidney” pelvin, cu ureter și vena solitară.** MCC. Valva Ao bicuspidă, stenoza largă (GP 24 mmHg). Insuficiența valvei aortice, regurgitare gr. I. IC CF I NYHA. Epilepsie de genă neelucidată cu crize polimorfe. Retard mental moderat. Cifoza toracală – 50%, spina bifida S1. Insuficiență staturală. Genum valgum. Picior plat.

Tratamentul medicamentos a inclus uroseptice, betablocante, antiepileptice.

**Discuții.** Anomaliile de fuziune ale rinichilor au fost descrise pentru prima dată de Wilmer în 1938. Totuși, în 1957, McDonald și McClellan au modificat această clasificare. În această

clasificare modificată, rinichiul ectopic poate fi: „rinichi ectopic simplu” sau un „rinichi ectopic întretăiat”. „Rinichiul ectopic întretăiat” poate fi cu sau fără fuziune și poate include unul sau ambii rinichi. „Rinichiul ectopic întretăiat fuzionat”, se referă la rinichiul fuzionat, dacă este localizat pe aceeași parte, de obicei de la linia mediană. Rinichiul ectopic întretăiat fuzionat poate avea o morfologie de tip „Pancake kidney”. PK este raportat ca o varietate extrem de rară a rinichiului ectopic fuzionat. [13] În prezent sunt publicate aproximativ 30 de rapoarte de caz ale acestei anomalii renale.

Pasquali M. și colaboratorii săi, menționează că numeroase erori embriologice, inclusiv dezvoltarea defectuoasă a mugurelui ureteral, fenotipuri renovasculare aberante (care limitează ascensiunea rinichilor) și factori teratogeni, au fost implicați în evenimentele ce au loc foarte timpuriu în sarcină și duc la anomalii de poziție și fuziune. Cook și Stephens au susținut că anomaliile de acest tip reflectă variante anormale de creștere sau flexiunea părții posterioare la embrionul în dezvoltare. O altă teorie se bazează pe mecanica fuziunii renale, adică compresia primordiilor nefrogenice de către arterele ombilicale în timpul ascensiunii din pelvis. Rinichii se dezvoltă din blastemul metanefric din pelvis, apoi trec în poziția lombară. De asemenea, vor suferi o deplasare laterală și o deflecție, precum și o rotație internă pe parcursul migrației. Înainte de această mobilizare, însă, apare o presiune critică între cele două artere ombilicale, creînd o „barieră vasculară”, ce împiedică migrarea rinichilor. Acesta este momentul critic, în care există o tendință ca fuziunea acestora să aibă loc, creînd o masă renală unică ce nu reușește să ascensioneze corespunzător. [14]

Alte anomalii anatomice care se dezvoltă ca urmare a rinichilor ectopici pot fi observate la nivelul glandelor suprarenale. Majmudar A. și colaboratorii săi, descriu un caz clinic al unui pacient la care atât glanda suprarenală dreaptă cât și stînga erau complet aplatizate [15]. Această variație anatomică este observată la pacienții cu fosă renală goală din cauza ageneziei renale sau a ectopiei renale, sugerînd că rinichii sunt responsabili pentru crearea formei tipice triunghiulare a glandelor suprarenale.

Pacienții cu anomalii de fuziune renală au fost raportați ca avînd un risc relativ crescut de a dezvolta diverse tumori renale primare, inclusiv tumora Wilms și carcinomul renal cu celule clare [17]. Glenn în anul 1958 [16] a prezentat un raport de caz despre PK și a sugerat că fuziunea rinichilor ar cauza dezvoltarea chisturilor renale, dilatarea tubulilor și „glomeruli imaturi”.

### **Considerații genetice și manifestări clinice**

Anomaliile urogenitale sunt legate de tetrasomia 9p și trisomia 9p. „Pancake kidney” este adesea asociat cu alte anomalii, cum ar fi testiculul necoborât sau vasul deferent anomal, agenezia vaginală, uterul cornuat (uni/bi), tetralogia Fallot, spina bifida, agenezia sacrală, sindromul de regresie caudală și strabismul. [3,4]

Lungimea mai scurtă a uretrelor cauzează obstrucție și stază, ceea ce duce la hidronefroza, nefrolitiază și reflux vezicoureteral cu infecții recurente ale tractului urinar. Astfel, PK este de obicei asimptomatic, poate prezenta dureri vagi în regiunea inferioară a abdomenului, semne de infecție a tractului urinar, cum



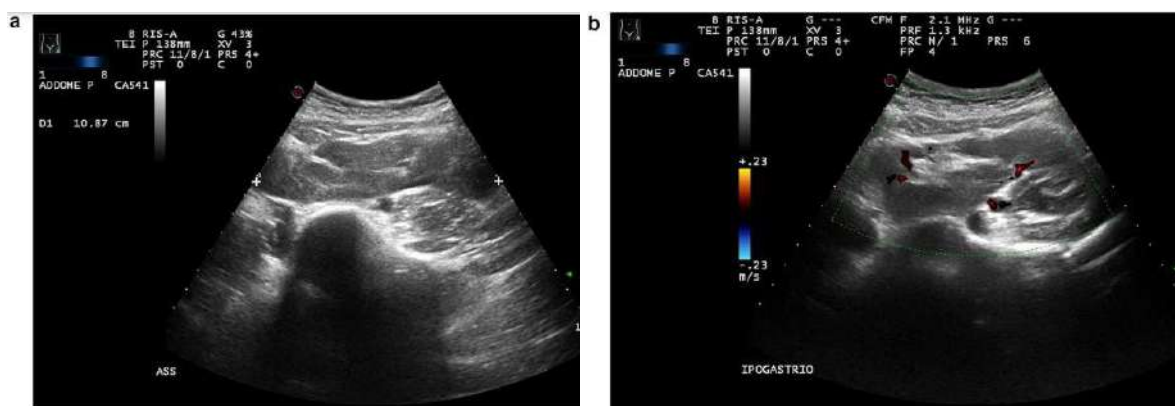
ar fi febră și hematurie. Aneurismele vaselor iliace, amenoreea și dificultățile de concepție pot fi întâlnite și ca manifestări extrarenale.

### Metode de diagnostic

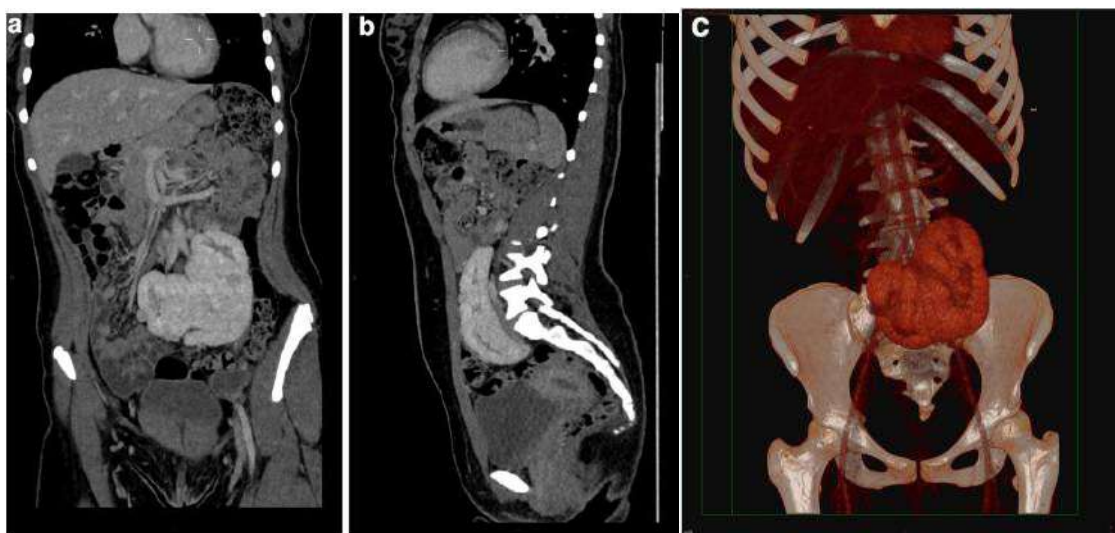
Diagnosticul este întotdeauna incidental. *Ecografia renală* este primul instrument diagnostic neinvaziv, pentru evaluarea anomaliilor renale și a complicațiilor acestora, inclusiv în perioada prenatală. [7] Datorită tehnicii B-mode, este posibilă evaluarea anatomiei, morfologiei (lungimea anteroposterioară și de la pol la pol, grosimea și ecogenicitatea parenchimului) și patologiei rinichiului (calculi renali, hidronefroza, neoplasme). [8]

*Tomografia computerizată (CT)* este standardul de aur pentru a contura anatomia, morfologia și vascularizația rinichiului, permițând o evaluare funcțională. CT poate oferi informații detaliate despre complicațiile malformațiilor renale congenitale, cum ar fi: pielonefritele, calculii renali, hidronefroza și leziunile benigne sau maligne.

*Urografia cu tomografie computerizată cu contrast (MDCT)* este deosebit de utilă pentru studierea anatomiei tractului urinar, care include parenchimul renal și sistemele de colectare. Imaginile MDCT pot fi de asemenea procesate utilizând metode de reconstrucție multiplanară, proiecție de intensitate maximă și proces de randare volumetrică, care oferă imagini tridimensionale și ajută la un diagnostic mai bun. [5]



**Figura 2. Imagine sonografică transversală a PK care apare ca o masă pelvină fuzionată plasată în regiunea hipogastrică-stângă iliacă, anterior față de corpul vertebrelor lombare (a). Ecografia cu Doppler-color (vedere transversală) arată un flux normal în ambele hiluri renale (b).**



**Fig. 3. Tomografie computerizată abdominală post-contrast în faza venoasă. Reconstrucțiile coronale (a), sagitale (b) și 3D (c) arată o masă renală mare, formată din doi lobi laterali fuzionați care formează un istm central, localizată în regiunea hipogastrică-iliacă stângă, anterior planului între L4-S1. [5, 6]**

**Examen histologic.** Histologia efectuată la rinichi de tip „pancake”, a evidențiat trei caracteristici principale care nu au fost observate în rinichiul normal: (1) tuburi dilatate; (2) prezența crescută a fluidului interstițial; și (3) glomeruli „micșorați” [11, 12].

**Tratamentul.** Tratamentul este selectiv în funcție de complicațiile asociate, cum ar fi pieloplastia pentru obstrucția jonctiunii pelvi-ureterice, injecția cu agenți de volumizare sau reimplantarea uretrei în cazul refluxului vezicoureteral. Pentru a evita leziunile vasculare, infarctul, necroza sau insuficiența renală postoperatorie, masa renală fuzionată nu trebuie separată [4].

Managementul conservator este indicat în situațiile asimptomatice, după excluderea anomaliilor coexistente, sub forma monitorizării regulate a funcției renale, rămânând alert pentru dezvoltarea infecțiilor recurente, orice manifestări obstructive (în special, ale jonctiunii ureteropelvice) care pot duce la formarea de calculi și orice schimbări maligne. Pacientul trebuie să fie atent la evitarea traumelor rinichiului pelvian ptozat. În timpul intervențiilor chirurgicale pelviene, în special a celor de chirurgie pe aorta abdominală, PK este susceptibil la traumatisme iatrogene. Deoarece aportul de sânge către rinichi provine din bifurcația aortei sau din vasele iliace, întreaga masă renală poate suferi ischemie dacă se realizează ocluzia aortei proximale [9,12].

### Concluzii

„Pancake kidney” este cea mai rară anomalie, care apare din cauza fuziunii extinse a suprafețelor mediale ale ambilor rinichi. Tabloul clinic în PK este de obicei asimptomatic, și poate prezenta dureri vagi în regiunea inferioară a abdomenului, semne de infecție a tractului urinar,

febră și hematurie. Ultrasonografia renală este examenul imagistic de primă linie pentru diagnosticul și urmărirea malformației renale și oferă informații utile despre morfologia și volumul organului, cât și depre vascularizarea acestuia prin utilizarea Doppler Color. Tomografia computerizată (CT) și Urografia prin Rezonanță Magnetică (MRU) sunt tehnici de a doua linie utilizate care permit confirmarea diagnosticului clinic. Supravegherea pacienților cu malformații renourinare – rinichi de tip „Pancake kidney” include monitorizarea permanentă a funcției renale, și prevenirea complicațiilor infecțioase și obstructive sau formarea de calculi renali.

### Bibliografie:

1. Ramanathan, Subramaniyan; Kumar, Devendra; Khanna, Maneesh; Al Heidous, Mahmoud; Sheikh, Adnan; Virmani, Vivek; Palaniappan, Yegu. Multi- modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract. *World Journal of Radiology* 2016, 8(2), 132–141. doi:10.4329/wjr.v8.i2.132
2. Solanki S, Bhatnagar V, Gupta AK, Kumar R. Crossed fused renal ectopia: Challenges in diagnosis and management. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2013;18(1):7–10.
3. Bakshi, Sabyasachi. Incidentally detected pancake kidney: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2020; 14(1), 129. doi:10.1186/s13256-020-02455-0.
4. Kaufman MH, Findlater GS. An unusual case of complete renal fusion giving rise to a ‘cake’ or ‘lump’ kidney. *J Anat.* 2001;198(Pt 4):501–4.
5. Rao B, Nagaraju RM. Multidetector computed tomography urography in pancake kidney: a rare case. *J Evid Based Med Healthc.* 2015;2:2014–7.
6. Lomoro, P.; Simonetti, I.; Vinci, G.; Fichera, V.; Prevedoni Gorone, M. S. Pancake kidney, a rare and often misdiagnosed malformation: a case report and radiological differential diagnosis. *Journal of Ultrasound* 2018, 22(2):207–213. doi:10.1007/s40477-018-0331-4
7. Tiwari AK, Choudhary AK, Khawal H, Chaudhary P, Arora MP. Pancake kidney: a rare developmental anomaly. *J Can Urol Assoc* 2014; 8:7–8.
8. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94(5):545–550.

9. Babu CSR, Sharma V, Gupta OP. Renal fusion anomalies: a review of surgical anatomy. *Anat Physiol.* 2015;5:S5-001.
10. Wang F, Otsuka T, Takahashi K, Narui C, Colvin D.C, Harris R.C, Takahashi T, Gore J.C. Renal tubular dilation and fibrosis after unilateral ureter obstruction revealed by relaxometry and spin-lock exchange MRI. *NMR Biomed.* 2021; 34, e4539.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What Is Chronic Kidney Disease? Available online: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/what-is-chronic-kidney-disease> (accessed on 15 June 2023).
12. Lindsey Koper, Rachell L. Quarles, Janine M. Ziermann-Canabarro, Tashanti Bridgett, Paola Correa-Alfonzo, Sulman J. Rahmat Anatomical and Histological Analyses of Rare Pancake Kidney *Anatomia* 2024; 3(3), 202-214.
13. Ghawanmeh H. M, Al-Ghazo M, Halalsheh O. M, Al-Ghazo O. M, Alshammari, A. K, Al-Karasneh, A. I, & Al-Okour, R. Pancake Kidney Found Inside Abdominal Cavity: Rare Case with Literature Review. *Urology Case Reports* 2017; 13, 123–125. doi:10.1016/j.eucr.2016.11.020
14. Pasquali M, Sciascia N, D’Arcangelo Liviano G, La Manna, G, & Zompatori M. Pancake kidney: when it is not a problem. *BJR|case Reports* 2018; 20170117. doi:10.1259/bjrcr.20170117
15. Majmudar A, Cohen H.L. “Lying-Down” Adrenal Sign: There Are Exceptions to the Rule Among Fetuses and Neonates. *J. Ultrasound Med.* 2017; 36, 2599–2603.
16. Glenn J.F. Fused pelvic kidney. *J. Urol.* 1958; 80, 7–9.
17. Ashley Walther, Nicholas G. Cost, Aaron P. Garrison, James I. Geller, Shumyle Alam, Gregory M. Tiao. Renal Rhabdomyosarcoma in a Pancake Kidney Pediatric Case Report *Urology* 2013;82:458-460.

# ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ ALERGICĂ LA UN COPIL CU ASTM BRONȘIC

Andrei Calistru<sup>2</sup>, Vera Rusanovschi<sup>2</sup>, Nicu Olesea<sup>3</sup>, Irina Moldovanu<sup>3</sup>, Tatiana Gorelco<sup>1</sup>,  
Tatiana Culeșin<sup>2</sup>, Ecaterina Stasii<sup>1</sup>

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, <sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, <sup>3</sup> IMSP „Valentin Ignatenco”

## Rezumat:

**Introducere:** Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o afecțiune imunologică și alergică complexă, determinată de hipersensibilitatea la *Aspergillus fumigatus*, caracterizată prin simptome respiratorii refractare și infiltrate pulmonare recurente. Lipsa unui diagnostic precoce poate duce la bronșiectazii și fibroză pulmonară.

**Scopul lucrării:** Prezentarea cazului clinic al unui pacient cu astm bronșic asociat cu ABPA. **Materiale și metode:** Datele clinico-anamnestice au fost colectate din fișele medicale de staționar și consultațiile ambulatorii. Pacientului i s-au efectuat investigații clinice generale, determinarea IgE total și specific, IgG și IgM, tomografie computerizată (TC) toracică și bronhoscopie. Diagnosticul de ABPA a fost stabilit pe baza criteriilor clinice, paraclinice și imagistice recomandate de ghidurile internaționale.

**Rezultate:** Un copil de 4 ani a fost internat în secția de Alergologie Pediatrică cu simptome de wheezing recurent, dispnee expiratorie severă, tuse persistentă, prurit nazal și rinoree. Anamneza a relevat episoade frecvente de bronșite

obstructive de la vârsta de 8 luni și dermatită atopică. Indicele de masă corporală – 19,9 (p99), indicând obezitate primară. Investigații alergologice: IgE total seric: 1000 UI/mL, IgE, IgM și IgG specifice pentru *Aspergillus fumigatus* – titru crescut. Investigații imagistice: TC toracică: atelectazie totală a lobului mediu drept, modificări fibro-atelectatice și îngroșări peribronșice bilaterale. Bronhoscopie: Mucoasă bronșică inflamată, cu aspect de „fire de sticlă” și secreții galben-verzui aderente, confirmând ABPA. Examinări suplimentare: Leucocitoză  $18 \times 10^9/L$ , Anticorpi IgM pozitivi pentru *Aspergillus fumigatus* la două determinări separate. Tratamentul a inclus bronhodilatatoare, corticosteroizi sistemici, antibiotice și terapie antifungică. Evoluția clinică a fost favorabilă, cu remiterea dispneei și reducerea inflamației bronșice, însoțită de o scădere semnificativă a IgE totale.

**Concluzii:** Diagnosticul precoce și instituirea unei terapii adecvate sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor ABPA la copiii cu astm bronșic.

**Cuvinte-cheie:** ABPA, astm bronșic, *Aspergillus fumigatus*.

## Summary: ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN A CHILD WITH BRONCHIAL ASTHMA

**Introduction:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a complex immunological and allergic disorder caused by hypersensitivity to *Aspergillus fumigatus*, characterized by refractory respiratory symptoms and recurrent pulmonary infiltrates. The absence of an early diagnosis may lead to bronchiectasis and pulmonary fibrosis.

**Objective:** To present the clinical case of a patient with bronchial asthma associated with ABPA.

**Materials and Methods:** Clinical and anamnesis data were collected from inpatient medical records and outpatient consultations. The patient underwent general clinical investigations, total and specific IgE, IgG, and IgM determination, chest computed tomography (CT), and bronchoscopy. The diagnosis of ABPA was established based on clinical, paraclinical, and imaging criteria recommended by international guidelines.

**Results:** A 4-year-old child was admitted to the Pediatric Allergy Department with symptoms of recurrent wheezing, severe expiratory dyspnea, persistent cough, nasal pruritus, and rhinorrhea. The anamnesis revealed frequent episodes of obstructive bronchitis since the age of 8 months and atopic

dermatitis. The body mass index was 19.9 (p99), indicating primary obesity. Allergy investigations: Serum total IgE: 1000 IU/mL; specific IgE, IgM, and IgG for *Aspergillus fumigatus*—elevated titers. Imaging investigations: Chest CT: total atelectasis of the right middle lobe, fibro-atelectatic changes, and bilateral peribronchial thickening. Bronchoscopy: Inflamed bronchial mucosa with a “glass thread” appearance and adherent yellow-green secretions, confirming ABPA. Additional examinations: Leukocytosis  $18 \times 10^9/L$ ; positive IgM antibodies for *Aspergillus fumigatus* in two separate determinations. Treatment included bronchodilators, systemic corticosteroids, antibiotics, and antifungal therapy. The clinical evolution was favorable, with remission of dyspnea and reduction of bronchial inflammation, accompanied by a significant decrease in total IgE levels.

**Conclusions:** Early diagnosis and the initiation of appropriate therapy are essential for preventing complications of ABPA in children with bronchial asthma.

**Keywords:** ABPA, bronchial asthma, *Aspergillus fumigatus*.





