

ARTICOLE ORIGINALE

Revenco Ninel, Cracea Angela, Foca Silvia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga, Iacomi Vladimir, Grin Olesea, Bogonovschi Liviu, Nedeaľcova Elena.

REGISTRUL NAȚIONAL AL PACIENȚILOR CU ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Ninel Revenco, Irina Nikitina, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Silvia Foca, Vladimir Iacomi, Olesea Grin, Olga Gaidarji, Elena Nedeaľcova.

IMPACTUL OPȚIUNILOR DE TRATAMENT ASUPRA VELOCIMETRIEI CREȘTERII LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Cornelia Călcăi, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Ludmila Feghiu, Iulea Calistru, Irina Istratuc, Olga Constantin, Sonu Sunil, Elena Capestru, Ninel Revenco, Stanislav Groppa.

STATUSUL EPILEPTIC PEDIATRIC - PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE ÎN CONTEXTUL EPILEPSIEI PREEXISTENTE ȘI A CONVULSIILOR PRIMAR DEPISTATE

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MATERIALELE SIMPOZIONULUI NAȚIONAL CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ: „REGISTRUL MALADIILOR REUMATICE LA COPII: EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA”

MATERIALS OF THE NATIONAL SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION: “THE REGISTER OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA”



MINISTERUL SĂNĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

SIMPOZION NAȚIONAL CU
PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

NATIONAL SYMPOSIUM WITH
INTERNATIONAL PARTICIPATION

„REGISTRUL MALADIILOR REUMATICE LA
COPII: EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA”

“THE REGISTER OF RHEUMATIC DISEASES
IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA”

31 MARTIE 2023

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Revenco Ninel, Cracea Angela, Foca Silvia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga, Iacomi Vladimir, Grin Olesea, Bogonovschi Livia, Nedalcova Elena.
REGISTRUL NAȚIONAL AL PACIENȚILOR CU ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ</p> | <p>5</p> | <p>Revenco Ninel, Cracea Angela, Foca Silvia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga, Iacomi Vladimir, Grin Olesea, Bogonovschi Livia, Nedalcova Elena.
NATIONAL CLINICAL REGISTRY FOR CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</p> |
| <p>Ninel Revenco, Irina Nikitina, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Silvia Foca, Vladimir Iacomi, Olesea Grin, Olga Gaidarji, Elena Nedalcova.
IMPACTUL OPȚIUNILOR DE TRATAMENT ASUPRA VELOCITĂȚII CREȘTERII LA COPII CU ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ</p> | <p>12</p> | <p>Ninel Revenco, Irina Nikitina, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Silvia Foca, Vladimir Iacomi, Olesea Grin, Olga Gaidarji, Elena Nedalcova.
IMPACT OF TREATMENT OPTIONS ON GROWTH VELOCITY IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</p> |
| <p>Cornelia Călcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Ludmila Feghiu, Iulea Calistru, Irina Istratuc, Olga Constantin, Sonu Sunil, Elena Capestru, Ninel Revenco, Stanislav Groppa.
STATUSUL EPILEPTIC PEDIATRIC - PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE ÎN CONTEXTUL EPILEPSIEI PREEXISTENTE ȘI A CONVULSIILOR PRIMAR DEPISTATE</p> | <p>23</p> | <p>Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Ludmila Feghiu, Iulea Calistru, Irina Istratuc, Olga Constantin, Sonu Sunil, Elena Capestru, Ninel Revenco, Stanislav Groppa.
PEDIATRIC STATUS EPILEPSY - SPECIFIC FEATURES IN THE CONTEXT OF PRE-EXISTING EPILEPSY AND PRIMARY DETECTED SEIZURES</p> |
| <p>Capestru Elena, Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Istratuc Irina, Constantin Olesea, Calistru Iulia, Revenco Ninel.
MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE LA COPII CU INFECȚIA SARS-COV-2</p> | <p>29</p> | <p>Capestru Elena, Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Istratuc Irina, Constantin Olesea, Calistru Iulia, Revenco Ninel.
NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH SARS-CoV-2 INFECTION</p> |
| <p>Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Antohi Ana, Lupu Victoria, Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuzneț Ludmila, Feghiu Ludmila, Tihai Olga, Capestru Elena, Sprincean Mariana, Revenco Ninel.
CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ALE SINDROMULUI GUILLAIN-BARRÉ LA COPII</p> | <p>36</p> | <p>Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Antohi Ana, Lupu Victoria, Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuzneț Ludmila, Feghiu Ludmila, Tihai Olga, Capestru Elena, Sprincean Mariana, Revenco Ninel.
THE DIAGNOSTIC CONSIDERATIONS OF THE GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN CHILDREN</p> |
| <p>Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Racoviță Stela, Halabudenco Elena, Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Feghiu Ludmila, Cuzneț Ludmila, Tihai Olga, Călcii Cornelia, Revenco Ninel.
ASPECTE CLINICE ȘI CITOGENETICE ÎN SINDROMUL KLINEFELTER</p> | <p>46</p> | <p>Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Racoviță Stela, Halabudenco Elena, Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Feghiu Ludmila, Cuzneț Ludmila, Tihai Olga, Calcii Cornelia, Revenco Ninel.
CLINICAL AND CYTOGENETIC ASPECTS IN KLINEFELTER SYNDROME</p> |

COMITETUL DE ORGANIZARE

Președinte: Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament
Pediatrie USMF "Nicolae Testemițanu"

Copreședinte: Beliavscaia Iulia, dr. șt. med., cercetător științific,
Institutul de Cardiologie "N. D. Strajeski", Kiev, Ucraina (Белявская
Юлия Викторовна, ст.н.с, к.мед.н, ГУ ННЦ «Институт кардиологии
им.акад. Н.Д. Стражеска» НАМНУ, Киев, Украина)

Membri: Cirstea Olga, dr. șt. med., conf. univ.
Iacomi Vladimir, asist. univ.

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Președinte: Cracea Angela, dr. șt. med., conf. univ.

Copreședinte: Cirstea Olga, dr. șt. med., conf. univ.

Membri: Beliavscaia Iulia, dr. șt. med., cercetător științific, Institutul de
Cardiologie "N. D. Strajeski", Kiev, Ucraina
Eremciuc Rodica, asist. univ.
Foca Silvia, medic reumatolog-pediatru

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Materialele simpozionului național cu participare internațională „Registrul maladiilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova” = Materials of the National Symposium with international participation „The register of rheumatic diseases in children: the experience of the Republic of Moldova”, 31 martie 2023 / comitetul științific: Cracea Angela (președinte) [et al.] ; comitetul de organizare: Revenco Ninel (președinte) [et al.]. – Chișinău : Taicom, 2023 (Ridgeone Group). – 83 p. : fig., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Min. Sănătății al Rep. Moldova, USMF „Nicolae Testemițanu”, Soc. de Pediatrie din Rep. Moldova. – Texte, rez.: lb. rom., engl., rusă. – Cuprins paral.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-285-8 (PDF).

616-053.2(082)=135.1=111=161.1

R 39



REVIU DE LITERATURĂ

REVIEW OF THE LITERATURE

Vladimir Iacomi, Ninel Revenco, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Silvia Foca, Livia Bogonovschi.
DETERMINANTELE GENETICE ÎN APRECIEREA
REZULTATELOR TRATAMENTULUI ÎN
ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

53

Vladimir Iacomi, Ninel Revenco, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Silvia Foca, Livia Bogonovschi.
GENETIC DETERMINANTS IN ASSESSING TREATMENT
RESULTS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Revenco Ninel, Cracea Angela, Foca Silvia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga, Iacomi Vladimir, Grin Olesea, Bogonovschi Livia, Nedealcova Elena.
DEREGLĂRILE MICROCIRCULAȚIEI PERIFERICE
LA PACIENȚII CU FENOMEN RAYNAUD

62

Revenco Ninel, Cracea Angela, Foca Silvia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga, Iacomi Vladimir, Grin Olesea, Bogonovschi Livia, Nedealcova Elena.
DISORDERS OF THE PERIPHERAL
MICROCIRCULATION IN PATIENTS
WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

CAZ CLINIC

CLINICAL CASE

Tihai Olga, Sprincean Mariana, Racoviță Stela, Barbova Natalia, Halabudenco Elena, Egorov Vladimir, Călcii Cornelia, Revenco Ninel, Hadjiu Svetlana.
ASPECTE ALE DIAGNOSTICULUI PRENATAL
LA FETUȘII CU MALFORMAȚII CONGENITALE
CEREBRALE: PREZENTARE DE CAZ CLINIC

69

Tihai Olga, Sprincean Mariana, Racovița Stela, Barbova Natalia, Halabudenco Elena, Egorov Vladimir, Călcii Cornelia, Revenco Ninel, Hadjiu Svetlana.
ASPECTS OF PRENATAL DIAGNOSIS
IN FETES WITH CONGENITAL BRAIN
MALFORMATIONS: CLINICAL CASE

REZUMATE

74

ABSTRACTS

Comitetul organizatoric:

Președinte:

Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-Președinte:

Beliavscaia Iulia, dr. șt. med., cercetător științific, Institutul de Cardiologie ”N. D. Strajeski”, Kiev, Ucraina (Белявская Юлия Викторовна, ст.н.с. к.мед.н, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им.акад. Н.Д. Стражеска» НАМНУ, Киев, Украина)

Membri:

Cîrstea Olga, dr. șt. med., conf. univ.

Iacomi Vladimir, asist. univ.

Comitetul științific:

Președinte:

Cracea Angela, dr. șt. med., conf. univ.

Co-Președinte:

Cîrstea Olga, dr. șt. med., conf. univ.

Membri:

Beliavscaia Iulia, dr. șt. med., cercetător științific, Institutul de Cardiologie ”N. D. Strajeski”, Kiev, Ucraina

Eremciuc Rodica, asist. univ.

Foca Silvia, medic reumatolog-pediatru

Programul

**Simpozionului național cu participare internațională
„Registrul maladiilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova”
organizat de către Departamentul Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” în comun cu Institutul de Cardiologie
„N. D. Strajeski” din Kiev (Ucraina), sub egida Societății de Pediatrie din Moldova**

31 martie 2023

Orele	Lector	Denumirea lucrării
14:30-14:55	Înregistrarea participanților	
14.55-15.00	Cuvânt de salut: Revenco Ninel , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie USMF ”Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Moldova	
15.00-15.30	Revenco Ninel , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie USMF ”Nicolae Testemițanu”	Registrul național al artritei juvenile idiopatice: experiența Republicii Moldova
15.30-16.00	Beliavscaia Iulia , dr. șt. med., cercetător științific, Institutul de Cardiologie ”N. D. Strajeski”, Kiev, Ucraina (Белявская Юлия Викторовна, ст.н.с, к.мед.н, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им.акад. Н.Д. Стражеска» НАМНУ, Киев, Украина)	Tratamentul biologic în reumatologia pediatrică. Registrul pacienților – experiența Ucrainei și a altor țări (Биологические агенты в детской ревматологии. Регистр пациентов – опыт Украины и других стран)
16.00-16.30	Hadjiu Svetlana , dr. hab. șt. med., prof. univ., Departament Pediatrie USMF ”Nicolae Testemițanu”	Accidentul vascular cerebral la copii: particularități de diagnostic și tratament
16.30-17.00	Eremciuc Rodica , asist. univ., Departament Pediatrie USMF ”Nicolae Testemițanu”	Impactul opțiunilor de tratament asupra velocime- triei creșterii la copiii cu artrită juvenilă idiopatică
17.00-17.30	Gaidarji Olga , asist. univ., Departament Pediatrie USMF ”Nicolae Testemițanu”	Fenomenul Raynaud: date din literatură, prezentare de caz clinic
17.30-17.45	Încheierea lucrărilor simpozionului	

© ^{1,2}REVENCO NINEL, ¹CRACEA ANGELA, ²FOCA SILVIA, ^{1,2}EREMCIUC RODICA, ¹GAIDARJI OLGA,
¹IACOMI VLADIMIR, ²GRIN OLESEA, ²BOGONOVSCI LIVIA, ^{1,2}NEDEALCOVA ELENA

REGISTRUL NAȚIONAL AL PACIENȚILOR CU ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

SUMMARY

NATIONAL CLINICAL REGISTRY FOR CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, national clinical registry, children.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous collection of inflammatory arthritides, and it is the most common form of arthritis in children. If left untreated, it can cause long-term disability. To better understand and improve the management of JIA in children, many countries have established national clinical registries that collect data on the disease. These registries aim to provide a comprehensive view of JIA epidemiology, treatment patterns, and outcomes. Data collected in these registries include patient demographics, clinical features of the disease, laboratory results, imaging studies, and treatment history. This information is used to develop evidence-based guidelines for the management of JIA and to identify gaps in current care. By tracking JIA patients over time, national clinical registries can also help monitor the disease's long-term outcomes and identify risk factors for complications such as joint damage and disability. Overall, national clinical registries for JIA provide a valuable tool for improving the care of children with this chronic disease and contribute to ongoing research efforts to better understand JIA's pathogenesis and identify new treatments.

РЕЗЮМЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, национальный регистр, дети.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - это воспалительное заболевание, которые поражают суставы у детей и подростков в возрасте до 16 лет. ЮИА является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей, и может привести к серьезным осложнениям, таким как повреждение суставов, ухудшение качества жизни и инвалидность. Для более эффективного лечения и управления ЮИА необходимо иметь точную информацию о его распространенности и характеристиках. Национальный регистр детей с ЮИА позволяет собирать такую информацию и следить за динамикой заболевания. Анализ данных, собранных в национальном регистре, показал, что ЮИА встречается у 1-4 детей на 1000, преимущественно у девочек. Большинство случаев диагностируется в возрасте до 7 лет, но заболевание может возникнуть и у старших детей. Сбор данных в национальном регистре также позволяет изучать эффективность лечения и оценивать риски различных осложнений ЮИА. Это позволяет лучше понимать заболевание и разрабатывать более эффективные стратегии лечения и управления ЮИА у детей.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă o afecțiune caracterizată prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp [1]. Aceasta reprezintă una dintre cele mai frecvente boli reumatice la copii și adolescenți și are un impact semnificativ asupra calității vieții acestora. În formele severe,

AJI poate cauza întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă [2]. O proporție semnificativă a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Incidența AJI este variabilă de la 2 la 20/100.000 cu o prevalență de 7-150/100.000 [3,4].

În prezent, inexistența unei metode de vindecare pentru artrita juvenilă idiopatică (AJI) impune ca terapia să se concentreze pe managementul simptomelor și prevenirea complicațiilor. În acest context, implementarea unui registru național pentru AJI ar putea aduce multiple beneficii, inclusiv îmbunătățirea înțelegerii și managementului acestei afecțiuni. Deși majoritatea țărilor din lume nu dispun de o bază de date națională pentru AJI, cercetătorii și medicii se bazează pe date colectate din studii individuale sau prin intermediul unor organizații non-guvernamentale sau clinici. Această abordare prezintă deficiențe semnificative, întrucât datele colectate sunt adesea incomplete sau inexacte, ceea ce reprezintă o limitare în ceea ce privește înțelegerea aprofundată a bolii și dezvoltarea de strategii de tratament adecvate.

Registrele naționale au fost utilizate cu succes în alte țări pentru a colecta date despre diverse afecțiuni și pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților. În cazul AJI, un registru național ar putea fi utilizat pentru a colecta date despre cazuri individuale, tratamente utilizate, complicații și alți factori relevanți. Aceste date ar putea fi apoi utilizate pentru a identifica tendințele în evoluția bolii și pentru a dezvolta strategii mai eficiente de tratament și management al bolii.

Scopul studiului. Scopul acestui studiu este de a prezenta un registru național destinat colectării datelor referitoare la copiii și adolescenții diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) în Republica Moldova. Ne propunem să sistematizăm informațiile relevante privind: profilul pacientului (vârstă, sex, simptome, istoric familial); formele de AJI diagnosticate conform clasificăției ILAR; tratamente utilizate (AINS, DMARD, biologic); complicații și efecte secundare ale tratamentelor; calitatea vieții pacienților.

Material și metode. Pentru a dezvolta acest registru, s-au colectat date din secția Reumatologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. A fost utilizată metodologia standardizată pentru colectarea datelor, care a fost adaptată la specificul AJI. Datele au fost colectate din Sistemului Informațional Automatizat Asistența Medicală Spitalicească (SIA AMS) și completat de medicul responsabil. Acest proces a asigurat o colectare precisă și fiabilă a datelor, permițând astfel analiza adecvată și interpretarea lor corectă. Am inclus în registru pacienți cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați cu AJI conform criteriilor stabilite de Liga Internațională de Asociații de Reumatologie (ILAR). Datele au fost colectate, începând din anul 2022. Toate datele au fost colectate și analizate în conformitate cu standardele de protecție a datelor personale.

Rezultate. Înregistrările inițiale au inclus 103 de pacienți diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) și

înregistrați în secția de reumatologie pediatrică. Analiza demografică a subiecților din registru a relevat că 12,62% (n=13) dintre aceștia au fost cu vârsta sub 5 ani, 29,13% (n=30) între 5 și 10 ani, 36,89% (n=38) între 10 și 15 ani și 21,36% (n=22) aveau vârsta de peste 15 ani (Fig. 1). Cea mai frecventă formă de AJI diagnosticată a fost oligoartriculară cu evoluție persistentă, fiind înregistrată la 53,2% (n=58) dintre pacienți. Alte forme de AJI diagnosticate au fost poliarticulară cu factor reumatoid (FR) negativ la 15,6% (n=17) dintre pacienți, asociată cu entezite la 13,8% (n=15) dintre pacienți, sistemică la 6,4% (n=7) dintre pacienți, poliarticulară cu FR pozitiv la 4,6% (n=5) dintre pacienți și forma psoriazică la 1,8% (n=2) dintre pacienți (Fig. 2).

Vârsta pacienților: 103

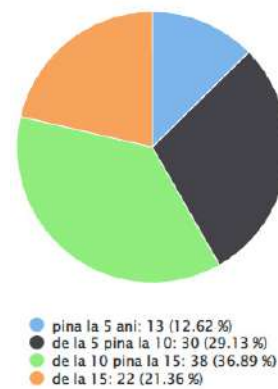


Fig. 1. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă Diagnosticul stabilit ILAR

Diagnosticul stabilit ilar

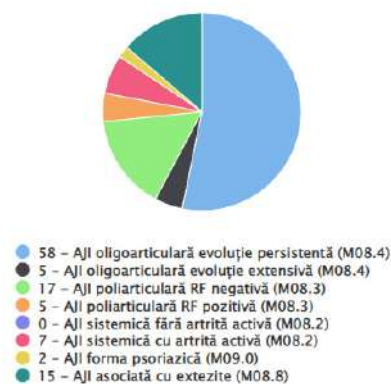


Fig. 2. Distribuția pacienților conform criteriilor stabilite de ILAR

Conform datelor prezentate în figura 3, vârsta medie la debutul bolii a fost de 6 ani, în timp ce vârsta medie de stabilire a diagnosticului a fost de 7 ani. În ceea ce

privește distribuția pe sexe, s-a constatat o predominanță a sexului feminin, înregistrându-se la 59,22% dintre pacienți (Fig. 4).

Vârsta debut:	6 ani 2 luni
Vârsta diagnosticului:	7 ani 6 luni
Durata diagnosticului:	1 ani 4 luni
Durata medie bolii:	4 ani 9 luni

Fig. 3. Vârsta medie la debutul bolii și stabilirea diagnosticului

Numarul total al pacienților: 103

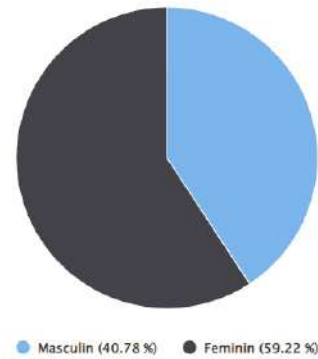


Fig. 4. Distribuția după sexe

Analiza datelor privind tratamentul utilizat a notat că majoritatea pacienților au fost tratați cu sDMARD 61,63% (n=53), cum ar fi Methotrexatum, Leflunomidum și Hydroxycloloquinum, în timp ce tratamentul biologic a fost utilizat la 38,37% (n=33) dintre pacienți.

Potrivit datelor prezentate, activitatea bolii în cazul tratamentului cu sDMARD a fost evaluată la un eșantion de 40 de pacienți, iar din aceștia, 57,5% (n=23) au prezentat o activitate moderată a bolii, în timp ce 30% (n=12) au avut o activitate scăzută a bolii și 12,5% (n=5) au înregistrat o activitate crescută a bolii (Fig. 5).

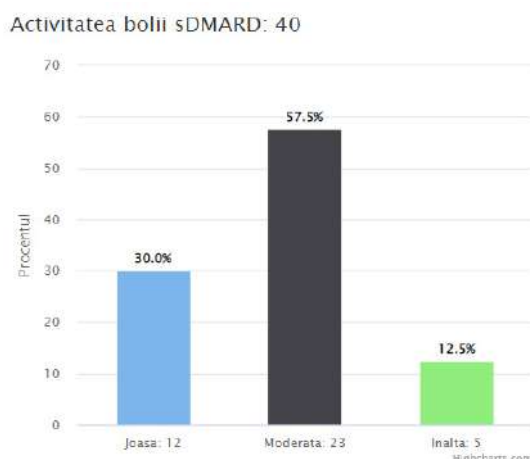


Fig. 5. Activitatea AJI

În urma administrării tratamentului sDMARD, s-a constatat că 66,7% (n=16) dintre pacienți au prezentat un răspuns favorabil, caracterizat prin obținerea unei reduceri semnificative a activității bolii. În mod corespunzător, 33,3% (n=8) dintre pacienți au fost identificați ca neavând răspuns la tratament, ceea ce sugerează că nu au prezentat o reducere semnificativă a activității bolii (Fig. 6).

DAS28 sDMARD: 24

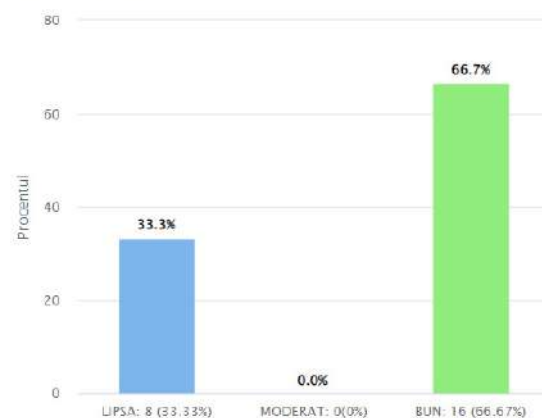


Fig. 6. Eficacitatea terapeutică la tratamentul sDMARD

Discuții. În contextul apariției terapiei biologice în tratamentul artritei juvenile idiopatice (AJI), au fost dezvoltate noi sisteme electronice de monitorizare a eficacității și siguranței tratamentului biologic - registre de pacienți.

Registrul reprezintă un sistem de monitorizare clinică a unei populații de pacienți grupați pe baza afecțiunii sau terapiei aplicate, de la momentul diagnosticării și până la rezolvarea bolii. Acesta permite observarea reală a practicii clinice de gestionare a pacienților pe o perioadă lungă de timp și evaluarea rezultatelor obținute [5].

Prin intermediul registrului, este posibilă monitorizarea stării pacienților în dinamică, evaluarea eficacității și siguranței metodelor de terapie, formularea unor concluzii referitoare la starea și structura morbidității, dizabilității și prevalenței AJI, precum și planificarea achizițiilor a medicamentelor necesare. În contrast cu studiile clinice, un număr mare (nelimitat) de pacienți poate fi inclus în registru, iar monitorizarea pacientului poate fi efectuată pe termen nelimitat. Aceste aspecte fac posibilă evaluarea eficacității și siguranței medicamentelor antireumatice în practica clinică reală.

În acest context, registrele naționale ale pacienților cu AJI joacă un rol crucial. Acestea permit colectarea sistematică și analiza datelor clinice ale pacienților cu AJI dintr-o anumită țară sau regiune geografică. Registrele naționale ale pacienților cu AJI sunt, de obicei, dezvoltate și gestionate de asociații și fundații de pacienți, în colaborare cu experți medicali.

Un exemplu de registru național utilizat în studiile referitoare la artrita juvenilă idiopatică (AJI) este Registrul Danez, care a fost implementat în anul 1997 și care conține date despre pacienții cu AJI din întreaga țară. Registrul danez este gestionat de Societatea Daneză pentru Reumatologie Pediatrică și are o acoperire de peste 90% a tuturor cazurilor de AJI diagnosticate în Danemarca. Registrul danez a fost utilizat într-o varietate de studii care au avut ca scop identificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea AJI, evaluarea eficacității tratamentelor și dezvoltarea unor protocoale standardizate de tratament pentru pacienții cu AJI. În plus, acest registru național a fost utilizat și pentru a evalua impactul social și economic al AJI asupra pacienților și familiilor acestora [6, 7, 8, 9].

Un alt exemplu de registru național în AJI este reprezentat de registrul suedez, care a fost instituit în anul 1997 și care centralizează date despre pacienții cu AJI din Suedia. Acesta este gestionat de Institutul Karolinska din Stockholm și acoperă peste 90% dintre cazurile diagnosticate cu AJI în această țară. Registrul suedez a fost utilizat pentru a evalua eficacitatea tratamentelor și pentru a identifica factorii de risc ce pot conduce la dezvoltarea complicațiilor asociate cu AJI. De asemenea, acesta a fost folosit pentru a evalua impactul social și economic al bolii asupra pacienților și familiilor lor, constituind astfel un

instrument util în dezvoltarea de politici de sănătate publică și îmbunătățirea practicii medicale [10-13].

Registrele naționale ale pacienților cu AJI sunt importante nu numai la nivel național, ci și la nivel internațional, datorită rolului lor în colaborarea și schimbul de informații între diferite țări. În acest sens, a fost creat un registru european al pacienților cu AJI (EPJRA), care facilitează cooperarea între experții din Europa și promovează schimbul de informații între diferitele registre naționale, în vederea îmbunătățirii calității îngrijirii și tratamentului pacienților cu AJI [14, 15, 16]. Начало формы

În anul 2007, o altă țară care a introdus registrul de pacienți cu Artrită Juvenilă Idiopatică (AJI) a fost Germania, acesta fiind cunoscut ca DRFZ (Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin). Acest registru a inclus informațiile 14.000 de pacienți cu AJI, datele fiind actualizate anual. În același an, a fost creat și registrul BIKER, care urmărește evoluția copiilor cu AJI pe termen lung, tratați cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală. În prezent, acest registru conține informații despre 6918 de pacienți cu AJI, în special cei diagnosticați cu poliartrită seronegativă. Printre sarcinile principale ale registrului BIKER se numără evaluarea eficacității tratamentului biologic și impactul acestora asupra terapiei de fond la copiii cu AJI [17,18,19].

Tot în Germania, în anul 2012, a fost înființat registrul JUMBO, care se concentrează exclusiv pe pacienții cu AJI care au împlinit vârsta majoratului și care sunt tratați cu etanercept și/sau etanercept în combinație cu metotrexat [20].

În America de Nord, primul registru pentru pacienții cu poliartrită reumatoidă, CORRONA (Consortium of Rheumatological Investigators of North America), a fost dezvoltat în 2001, adunând date clinice, de laborator, imagistice și farmacologice de la peste 40.000 de pacienți [21].

În 2010, a fost înființat registrul CARRA (Alianța de Cercetare Nord-Americană pentru Reumatologie Pediatrică), care implică 400 de medici reumatologi pediatri și are înregistrate informații despre 9525 de pacienți cu boli reumatismale, inclusiv aproximativ 6500 de copii cu AJI. Registrul CARRA susține studii cu privire la eficacitatea tratamentului biologic în bolile reumatice la copii, caracteristicile sindromului durerii, efectul preparatelor biologice asupra activității fizice și a stării de sănătate a pacienților cu diverse tipuri de AJI, printre alte subiecte de interes [22].

În Regatul Unit, de asemenea, au fost create și păstrate registre pentru copiii cu AJI, inclusiv Registrul BSPAR

Etanercept, care combină registrul Societății Britanice pentru Reumatologie Pediatrică cu registrele Colegiului Regal de Pediatrie și Sănătatea Copilului (RCPCH). Aceste registre conțin informații despre aproximativ 12.000 de copii cu boli reumatice. Registrul BSPAR Etanercept se concentrează exclusiv pe evaluarea eficacității și siguranței etanerceptului [23].

În anul 2009 a fost creat registrul Olandez al pacienților cu AJI, acesta fiind un registru național pentru artrita juvenilă și produse biologice la copii. Până în prezent, registrul conține informații despre 335 de pacienți cu variantă articulară și 86 cu AIJs [17]. Registrul se concentrează pe practica clinică de rutină și evaluarea frecvenței prescripției și eficacității inhibitorilor de TNF în AJI - adalimumab, etanercept și infliximab. Conform unui studiu efectuat ca parte a registrului, la 41 de pacienți cu AJI, utilizarea precoce tratamentului biologic a dus la o creștere a calității vieții și a nivelului de educație, după cum arată chestionarul de evaluare a deficienței funcționale (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) [24, 25, 26, 27, 28].

Sub egida Societății de Reumatologie din Cehia în anul 2002 a fost dezvoltat proiectul ATTRA, care include mai multe registre clinice și reprezintă un sistem multicentric creat pentru monitorizarea eficacității terapiei biologice în bolile reumatice. Înregistrați în total sunt aproximativ 3500 de copii cu boli reumatice. Până în anul 2013, au fost înregistrați 276 de pacienți cu AJI. Unul dintre obiectivele proiectului este evaluarea eficacității și costurilor tratamentului cu inhibitori de TNF la pacienții cu spondilită anchilozantă [29].

Registrul PHARMACHILD al Organizației Internaționale de Studii de Reumatologie Pediatrică (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) reprezintă unul dintre cele mai ample registre de pacienți cu AJI care are ca scop monitorizarea tratamentului cu metotrexat și agenți biologici. Obiectivul principal al acestui registru constă în investigarea evenimentelor adverse și a evenimentelor grave la pacienții care primesc metotrexat și medicamente biologice. Baza de date a registrului include informații despre 7250 de pacienți cu AJI, care au primit diferite imunosupresoare și preparate biologice. Dintre aceștia, 1674 (23%) au fost tratați doar cu metotrexat, 3025 (42%) au primit un singur preparat biologic cu sau fără metotrexat, iar 1163 (16%) au fost tratați cu mai mult de un preparat biologic cu sau fără metotrexat. Conform analizei datelor incluse în registrul PHARMACHILD, utilizarea unei combinații de preparate biologice și metotrexat a condus la o creștere a frecvenței evenimentelor adverse și a infecțiilor grave [30, 31, 32, 33, 34].

Registrele naționale pentru artrita juvenilă idiopatică (AJI) sunt instrumente importante în cercetarea și îngrijirea pacienților cu această afecțiune, dar niciun registru nu poate furniza răspunsul complet la toate întrebările, deoarece acestea trebuie să aibă un scop bine definit care să determine procesul de colectare a datelor și elementele specifice de date colectate. Aceasta este esența dezvoltării unui registru eficient, care poate oferi informații utile pentru cercetare, luarea deciziilor și îmbunătățirea practicii clinice.

Concluzii. Registrele naționale ale pacienților cu AJI reprezintă un instrument important pentru colectarea și analiza datelor clinice ale pacienților cu această afecțiune. Acestea ajută la îmbunătățirea înțelegerii AJI și la dezvoltarea de strategii terapeutice mai eficiente, precum și la evaluarea impactului social și economic al acestei afecțiuni. De asemenea, registrele naționale joacă un rol important în colaborarea internațională în cercetarea AJI.

Bibliografie

1. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): Artrita idiopatică juvenilă - agenți biologici: adalimumabum, etanerceptum, abataceptum, tocilizumabum, golimumabum, mai, 2021
2. Beukelman, T., Anink, J., Berntson, L., Duffy, C., Ellis, J. A., Glerup, M., Guzman, J., Horneff, G., Kearsley-Fleet, L., Klein, A., Klotsche, J., Magnusson, B., Minden, K., Munro, J. E., Niewerth, M., Nordal, E., Ruperto, N., Santos, M. J., Schanberg, L. E., Thomson, W., ... Hyrich, K. (2017). A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatric rheumatology online journal*, 15(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0161-5>
3. Marelli L, Romano M, Pontikaki I, Gattinara MV, Nucci P, Cimaz R, Miserochi E. Long Term Experience in Patients With JIA-Associated Uveitis in a Large Referral Center. *Front Pediatr*. 2021 Jun 28;9:682327. doi: 10.3389/fped.2021.682327. PMID: 34262889; PMCID: PMC8273291.
4. Chen, J. L., Abiri, P., & Tsui, E. (2021). Recent advances in the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Therapeutic advances in ophthalmology*, 13, 2515841420984572. <https://doi.org/10.1177/2515841420984572>
5. Alekseeva Ekaterina I., Lomakina Olga L., Valieva Saniya I., Bzarova Tatiana M. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690

6. Dale, K., & Pedersen, F. K. (2004). The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clinical epidemiology*, 56(11), 1058-1062.
7. Hetland, M. L., Christensen, I. J., Tarp, U., Dreyer, L., Hansen, A., Hansen, I. T., ... & Lindegaard, H. M. (2009). Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis & Rheumatism*, 60(2), 318-327.
8. Lomholt, J. J., Thastum, M., Herlin, T., & Zachariae, C. (2014). Health-related quality of life in Danish children with juvenile idiopathic arthritis: a nationwide study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 43(2), 120-128.
9. Nordal, E., Zak, M., Aalto, K., Berntson, L., Fath, A., Herlin, T., ... & Rygg, M. (2017). Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*, 69(4), 550-560.
10. The Swedish Rheumatology Quality Register. Available at: <https://sruk.se/en/the-swedish-rheumatology-quality-register/>. Accessed on February 27, 2023.
11. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.
12. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):495-9.
13. Nilsson JÅ, Rolfson O, Garellick G, Lohmander LS. Knee arthroplasty in Sweden 2007-2011: a report from the Swedish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2012;83(3):213-7.
14. Poddighe D, Marseglia GL. The Importance of National and International Patient Registers for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr*. 2018;6:62. doi:10.3389/fped.2018.00062
15. Berntson L, Nordal E, Aalto K, et al. Nordic network for paediatric rheumatology; Clinical protocols and guidelines 2017.
16. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):23. doi:10.1186/s12969-016-0083-6
17. Foeldvari, I., & Wierk, A. (2015). The German biologics registry in pediatric rheumatology: patients with juvenile idiopathic arthritis and patients with autoinflammatory disorders. *Pediatric rheumatology online journal*, 13(1), 1-7.
18. Horneff, G. (2011). Registries in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 9(1), 1-6.
19. Horneff, G., De Bock, F., Foeldvari, I., Girschick, H. J., Michels, H., Moebius, D., ... & Weller-Heinemann, F. (2010). Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(4), 642-645.
20. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1407-15.
21. Cassell S, Tutuncu Z, Kremer J, et al. Psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) have different rates of adverse events (AE) than rheumatoid arthritis (RA) pts when treated with tumor necrosis factor inhibitors: analysis from the CORRONA database. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting; 2005 Nov 12-17; San Diego, USA.
22. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012;39:1867-74.
23. McErlane F, Foster HE, Davies R, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, et al. Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1905-13.
24. Wulffraat NM, Vastert SJ. Time for JIA registries in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):719-721. doi:10.1136/ard.2009.121368
25. van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, van Pelt P, et al. Early start of biologic therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1078-1085. doi:10.1093/rheumatology/key019
26. Armbrust W, Siers NE, Lelieveld OT, et al. Childhood health assessment questionnaire as a measure of functional disability in juvenile idiopathic arthritis: a retrospective review of scores. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1768-1778.
27. van der Net JJ, van Lummel RC, van den Berg-Emons RJ, et al. Physical exercise therapy in children

with idiopathic juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):435-442. doi: 10.1002/art.11220

28. Twilt M, van der Giesen EJ, Mobergs M-L, et al. Juvenile idiopathic arthritis: identification of persistent disease using the childhood arthritis disease activity score. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):52-58.

29. Zavada J, Uher M, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205202.

30. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212613

31. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3096-3106. doi: 10.1002/art.22820

32. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008;372(9636):383-391. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8

33. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):23. doi: 10.1186/s12969-016-0085-5

34. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1145-1152. doi: 10.1136/ard.2007.077883

© NINEL REVENCO^{1,2}, IRINA NIKITINA³, ANGELA CRACEA¹, RODICA EREMCIUC^{1,2},
SILVIA FOCA², VLADIMIR IACOMI¹, OLESEA GRIN², OLGA GAIDARJI¹, ELENA NEDEALCOVA¹

IMPACTUL OPȚIUNILOR DE TRATAMENT ASUPRA VELOCIMETRIEI CREȘTERII LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Reumatologie

³ Centrul național de cercetări medicale Almazov, Sankt Petersburg, Federația Rusă

REZUMAT

Cuvinte cheie: creștere, artrita juvenilă idiopatică, sistemul IGF, axa GH-IGF, tratament

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este cea mai frecventă boală reumatică pediatrică și poate duce nu doar la afectarea articulațiilor, dar caracterul persistent și progresiv determină dureri cronice și dizabilități. Copiii cu AJI pot prezenta o creștere întârziată și restricționată, cu o prevalență estimată a staturii mici variind în dependență de diverși factori. Cunoștințele noastre despre creșterea la copiii cu AJI se bazează în mare parte pe studii transversale mai vechi și pe cohorte retrospective din centre unice. *Scopul acestui articol* este de a studia impactul opțiunilor de tratament asupra particularităților clinice, paraclinice, dishormonale hipotalamo-hipofizare-periferice în artrita juvenilă idiopatică. *Material și metode.* Au fost incluși 97 de pacienți cu diagnosticul de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Pacienții cu orice alte afecțiuni cronice au fost excluși din studiu. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. *Rezultate și discuții.* Analiza demografică a lotului general de studiu a relevat vârsta medie de 10,66±4,53 ani [1,56; 17,94], vârsta la debutul bolii fiind de 6,73±4,08 ani [0,51; 14,8], durata medie a bolii fiind de 3,96±3,91 ani [0,04; 15,35]. Evaluarea creșterii la debut a relevat afectarea creșterii liniare în 16,49% cazuri, iar prin evaluarea statutului nutrițional la debut s-a constatat dereglări de subnutriție în 30,93% cazuri, iar copiii supraponderali în 9,28%. În 41,24% au fost detectate valori serice scăzute ale factorului 1 de creștere a insulinei (IGF-₁), dintre care 27,84% cu valori corespunzătoare culoarului centilic 0,1-5, iar 13,40% cu valori mai mici de percentila 0,1. În toate 3 subploturi de cercetare, au fost confirmate corelații puternice între valorile serice ale IGF₁ și IGF-BP₃ ($r=0,86$ în G₁, $r=0,80$ în G₂, și $r=0,85$ în G₃). În dependență de activitatea bolii, a fost stabilită corelație invers proporțională moderată între DAS₂₈ și IGF₁ și, respectiv, IGF-BP₃ doar în subplotul G₃. Mai semnificativ a fost constată o corelație invers proporțională între durata bolii și talia la momentul înrolării în studiu ($r=-0,52$). *Concluzii.* Identificarea restricției de creștere în primii trei ani după prezentare este importantă pentru copiii cu AJI. Medicii ar trebui să ia în considerare prezența altor complicații și consecințe pe termen lung în evaluarea inițială și în evaluarea continuă a pacienților cu artrită juvenilă idiopatică.

SUMMARY

IMPACT OF TREATMENT OPTIONS ON GROWTH VELOCITY IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: growth, juvenile idiopathic arthritis, IGF system, GH-IGF axis, treatment

Background. Juvenile idiopathic arthritis is the most common pediatric rheumatic disease and can lead not only to joint damage, but its persistent and progressive character causes chronic pain and disability. Children with JIA may exhibit restricted growth, with the estimated prevalence of short stature varying depending on various factors. Our knowledge of growth in children with JIA is largely based on older cross-sectional studies and retrospective cohorts from single centers. *Aim of this article* is to study the impact of treatment options on clinical, paraclinical, hypothalamic-pituitary-peripheral dys-hormonal features in juvenile idiopathic arthritis. *Material and methods.* 97 patients diagnosed with JIA according to the criteria of the International League of Rheumatology Associations were included. Patients

with any other chronic conditions were excluded from the study. The study was approved by the Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" from the Republic of Moldova. *Results and discussion.* The demographic analysis of the general study group revealed the average age of 10.66 ± 4.53 years [1.56; 17.94], the age at the onset of the disease being 6.73 ± 4.08 years [0.51; 14.8], the average duration of the disease being 3.96 ± 3.91 [0.04; 15.35]. The assessment of growth at the onset revealed the impairment of linear growth in 16.49% of cases, and through the assessment of the nutritional status at the onset, undernutrition disorders were found in 30.93% of cases, and overweight children in 9.28%. In 41.24%, low serum values of insulin growth factor 1 (IGF-1) were detected, of which 27.84% with values corresponding to the centile range 0.1-5, and 13.40% with lower values of the 0.1 percentile. In all 3 research subgroups, strong correlations were confirmed between serum IGF1 and IGF-BP3 values ($r=0.86$ in G1, $r=0.80$ in G2, and $r=0.85$ in G3). Depending on disease activity, moderate inverse correlation was established between DAS28 and IGF1 and IGF-BP3, respectively, only in the G3 subgroup. More significant, it was established inversely proportional correlation between the duration of the disease and the height at the time of enrollment in the study ($r=-0.52$). *Conclusion.* Identifying growth restriction in the first three years after presentation is important for children with JIA. Clinicians should consider the presence of other complications and long-term consequences in the initial and ongoing assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ НА СКОРОСТЬ РОСТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: рост, ювенильный идиопатический артрит, система ИФР, ось ГР–ИФР, лечение

Введение. Ювенильный идиопатический артрит является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей и может приводить не только к поражению суставов, но и своим стойким и прогрессирующим характером вызывает хроническую боль и инвалидность. Дети с ЮИА могут иметь ограниченный рост, при этом предполагаемая распространенность низкого роста варьируется в зависимости от различных факторов. Наши знания о росте детей с ЮИА в значительной степени основаны на более ранних поперечных исследованиях и ретроспективных когортах из отдельных центров. *Целью данной статьи* является изучение влияния вариантов лечения на клинические, параклинические, гипоталамо-гипофизарно-периферические дисгормональные проявления при ювенильном идиопатическом артрите. *Материал и методы.* В исследование включено 97 пациентов с диагнозом ЮИА по критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций. Пациенты с любыми другими хроническими заболеваниями были исключены из исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану из Республики Молдова. *Результаты и обсуждения.* Демографический анализ основной исследуемой группы выявил средний возраст $10,66 \pm 4,53$ года [1,56; 17,94], возраст начала заболевания $6,73 \pm 4,08$ года [0,51; 14,8], средняя продолжительность заболевания $3,96 \pm 3,91$ [0,04; 15,35]. При оценке роста в дебюте нарушения линейного роста выявлены в 16,49% случаев, а при оценке нутритивного статуса в дебюте нарушения недостаточности питания выявлены в 30,93% случаев, а избыточная масса тела у детей - в 9,28%. У 41,24% выявлены низкие сывороточные значения инсулинового фактора роста 1 (ИФР-1), из них 27,84% со значениями, соответствующими центильному диапазону 0,1-5, и 13,40% с более низкими значениями 0,1 перцентиля. Во всех 3 подгруппах исследования были подтверждены сильные корреляции между значениями IGF1 в сыворотке и IGF-BP3 ($r=0,86$ в G1, $r=0,80$ в G2 и $r=0,85$ в G3). В зависимости от активности заболевания умеренная обратная корреляция была установлена между DAS28 и IGF1 и IGF-BP3 соответственно только в подгруппе G3. Более значимой была установлена обратно пропорциональная зависимость между длительностью заболевания и ростом на момент включения в исследование ($r=-0,52$). *Заключение.* Выявление ограничения роста в первые три года после поступления важно для детей с ЮИА. Клиницисты должны учитывать наличие других осложнений и отдаленных последствий при первоначальном и текущем обследовании пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Introducere. Artrita idiopatică juvenilă (AJI) este o boală din punct de vedere genetic. [3] Este cea mai frecventă autoimună cu diverse manifestări clinic, dar și complexă boală reumatică pediatrică și poate duce nu doar la

afectarea articulațiilor, dar caracterul persistent și progresiv determină dureri cronice și dizabilități. [7]

AJI cuprinde un grup heterogen de subtipuri de boală care implică artrita inflamatorie, cu debutul înainte de vârsta de 16 ani, iar durata simptomelor de mai mult de 6 săptămâni. [6; 10] Clasificarea AJI cuprinde diferite subtipuri (artrita cu debut sistemic, poliartrita, oligoartrita, artrita legată de entezită, artrita psoriazică și artrita nediferențiată) care sunt caracterizate prin caracteristici clinice distincte și spectre variate de severitate a bolii. [1]

Incidența și prevalența AJI diferă de la țară la țară, precum și printre copiii de diferite vârste. Cea mai mare frecvență a acestei afecțiuni apare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1–3 ani, iar incidența ei este în jur de 20–30/100.000 sub vârsta de 16 ani. [1] După modelul Marii Britanii, AJI afectează mai mult de 1/1000 de copii, persistând adesea până la vârsta adultă. [4]

Copiii cu AJI pot prezenta o creștere întârziată și restricționată, cu o prevalență estimată a staturii mici variind de la 1% la 17%. [5]

Inflamația cronică la copiii cu AJI poate duce la întârzierea creșterii și la creșterea slabă în greutate, în timp ce utilizarea corticosteroizilor pentru a controla inflamația poate duce la întârzierea creșterii și la creșterea excesivă în greutate. [4]

La nivel metabolic, întârzierea creșterii poate fi, prin urmare, secundară unei disfuncții în mai multe sisteme, cum ar fi întreruperea axei GH-IGF și a sistemului IGF, modificări ale plăcii de creștere, modificări epigenetice și malnutriție. [1]

Cunoștințele noastre despre creșterea la copiii cu AJI se bazează în mare parte pe studii transversale mai vechi și pe cohorte retrospective din centre unice.

Scopul acestui articol este de a studia impactul opțiunilor de tratament asupra particularităților clinice, paraclinice, dishormonale hipotalamo-hipofizare-periferice în artrita juvenilă idiopatică.

Material și metode. Au fost utilizate date din proiectul de cercetare ”Axa hipotalamo-hipofizară la copii cu artrită juvenilă idiopatică” din cadrul Școlii de Doctorat al USMF ”Nicolae Testemițanu”, care accentuează particularitățile creșterii în dependență de opțiunile de tratament. Studiul a înrolat 97 de pacienți cu diagnostic confirmat de AJI între 2018 și 2022 în cadrul clinicii de reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, Republica Moldova. Diagnosticul de AJI a fost atribuită folosind criteriile ILAR. Monitorizarea în dinamică a subiecților incluși a fost realizată la înscriere și la 6, 12 și 18

luni după aceea. Studiul a fost aprobat de consiliul de etică a cercetării din fiecare instituție participantă. Părinții au furnizat consimțământul informat în scris, iar copiii mai mari de 14 ani au furnizat asentimentul copilului. Analizele de laborator au fost realizate în cadrul unui singur laborator prin sistemul IMMULITE. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat analiza descriptivă a variabilelor, aplicarea testelor T-test, Pearson, testul ANOVA univariațional. Intervalul de încredere a fost de 95%, iar valorile $P < 0,05$ au fost acceptate ca semnificative statistic.

Rezultate și discuții. În lotul general de studiu au fost incluși 97 copii cu diagnostic confirmat de AJI conform criteriilor ILAR. La toți copiii au fost colectate datele generale conform documentației medicale. Clinic la înrolare au fost evaluate datele antropometrice și manifestările clinice de apreciere a activității bolii. Monitorizarea în dinamică a fost realizată în volum complet în 85% ($n=85$ copii), în cazul a 4 copii (4,12%) nu au respectat termenii de monitorizare a indicatorilor antropometrici, iar 8 copii (8,20%) au împlinit vârsta de 18 ani în intervalul de 18 luni de la momentul înrolării în studiu.

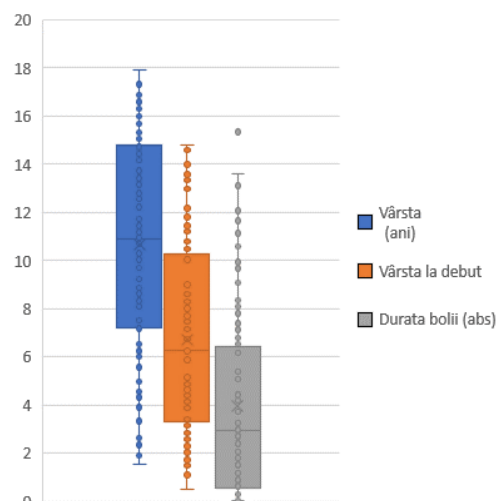


Fig. 1 . Indicatorii de vârstă în lotul general

Analiza demografică a lotului general de studiu a relevat vârsta medie de 10.66 ± 4.53 ani [1,56; 17,94], vârsta la debutul bolii fiind de 6.73 ± 4.08 ani [0,51; 14,8], durata medie a bolii fiind de 3.96 ± 3.91 (*skewness* 15,31), întrucât au fost înregistrate atât cazuri recent diagnosticate cu o durată minimă de 0,04 ani, cât și copii cu valori foarte îndelungate ale bolii cu valori maxime de până la 15,35 ani. (Fig.1)

Lotul a inclus aproximativ egal copii prepubertali și pubertali în raport de 53,6% și, respectiv, 46,39% copii. Distribuția genderică fiind de 1,20:1 pentru fete:băieți.

Vârsta înaintată la prezentare a prezis îmbunătățirea creșterii verticale. Această asociere poate fi legată de creșterea pubertară. În schimb, un alt studiu a raportat că creșterea liniară observată în AJI și artrita poliarticulară în timpul vârstei de pubertate a fost semnificativ mai lentă decât un grup observat înainte de pubertate, sugerând că schimbarea înălțimii în timpul pubertății ar putea fi mai sensibilă la factorii care afectează creșterea[8]

În lotul general de studiu, de asemenea, au predominat copiii cu subtip oligoarticular de debut în raport de 44,33%, urmat de subtipul poliarticular seronegativ (36,08%) și debut sistemic în 12,37% cazuri.

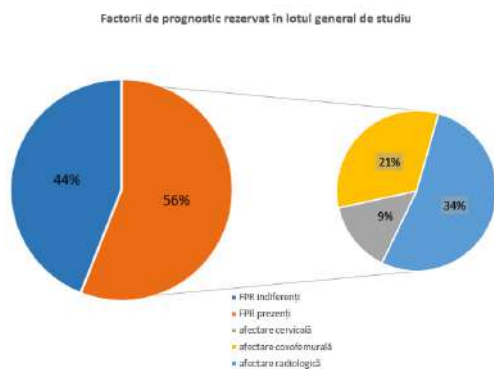


Fig. 2. Factorii de prognostic rezervat în lotul general de studiu

Subgrupurile individuale recunoscute sub umbrela JIA, definite de clasificarea Ligii Internaționale a Asociațiilor pentru Reumatologie (ILAR), sunt variate fenotipic. Vârsta tipică de debut a bolii depinde și de subtip. Această variație specifică vârstei în debutul bolii poate fi critică pentru înțelegerea etiologiei bolii și poate avea implicații pentru strategiile adecvate de tratament. [3]

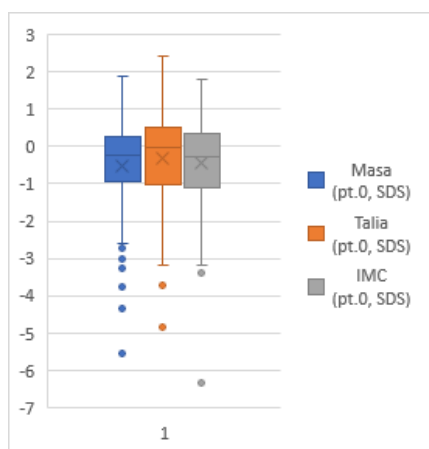


Fig. 3. Evaluarea creșterii la înrolarea în studiu în lotul general

Preponderent, în 43,30% cazuri a fost stabilită o activitate moderată a bolii, indicii medii de activitate a bolii fiind de $3,74 \pm 1,56$ pentru DAS_{28} [1,11; 8,13], iar $JADAS_{71}$ fiind în mediu $17,64 \pm 11,56$ [2; 57,5]. De remarcat în lotul general de studiu prezența factorilor de prognostic rezervat (FPR) în 55,67% cazuri, dintre care afectare radiologică în 34% cazuri, implicarea articulației coxofemorale în 21% iar afectarea regiunii cervicale a coloanei vertebrale în 9% cazuri. (Fig.2)

În lotul general de studiu, evaluarea creșterii la debut a relevat afectarea creșterii liniare în 16,49% cazuri, iar prin evaluarea statutului nutrițional la debut s-a constatat dereglări de subnutriție în 30,93% cazuri, iar copiii supraponderali în 9,28%. Follow-up în dinamică la 6, 12 și 18 luni de la momentul înrolării în studiu, subliniază, repetat caracterul cronic al maladiei, iar unele cazuri și cel progresiv la nivelul creșterii și dezvoltării. În Figura 3 sunt ilustrate valorile medii ale principalilor parametri antropometrici – masa și talia, precum și indicele de masă corporală exprimate în deviații standart conform tabelelor OMS2000 la momentul înrolării în studiu.

În Figura 4 și 5 sunt reprezentate valorile medii ale deviațiilor standart pentru talie și IMC la distanță de 6, 12 și, respectiv, 18 luni.

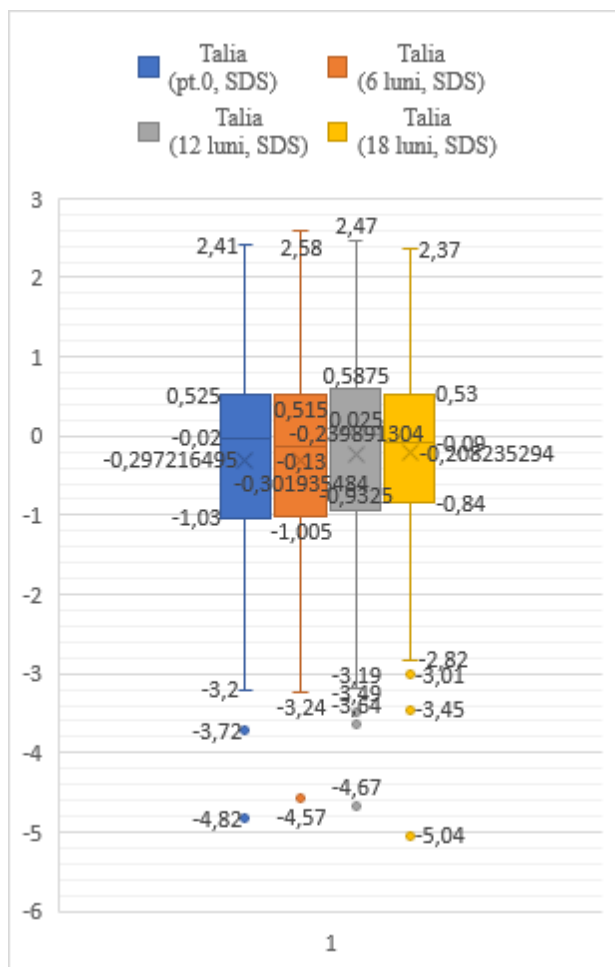


Fig. 4. Velocimetria creșterii în lotul general de studiu

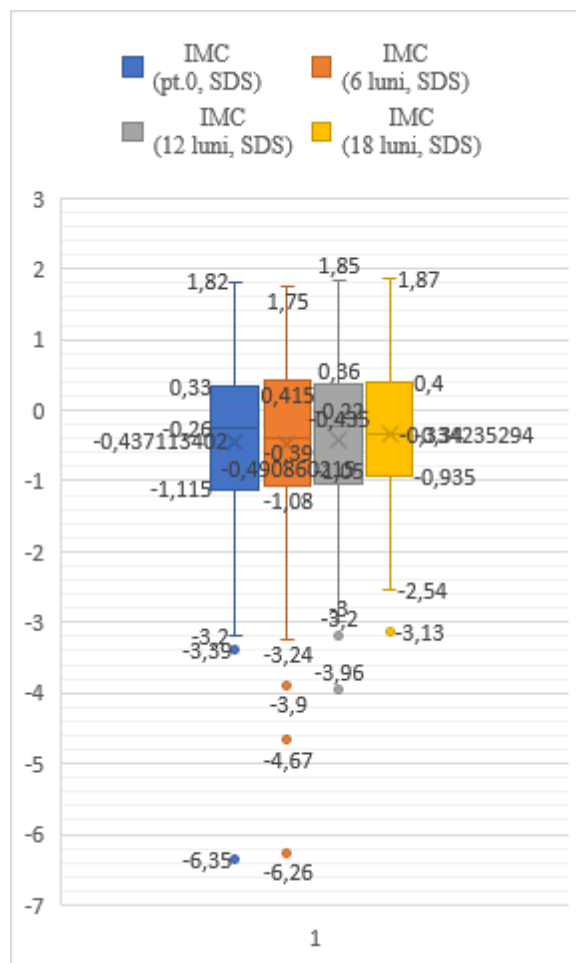


Fig. 5. Dinamica statutului nutrițional în lotul general de studiu

Prevalența staturii mici în întreaga cohortă a rămas stabilă în timpul studiului. [4]

S-a demonstrat că IMC poate fi anormal în tulburările inflamatorii cronice. Unele studii pun în evidență o creștere a IMC de la valoarea inițială la 3 ani a fost asociată cu o creștere slabă a înălțimii. Un alt studiu recent al IMC în rândul copiilor cu boli reumatice descrie că traiectoria IMC a atins un vârf în primele 4 luni de urmărire și apoi a revenit la valorile inițiale, în timp ce traiectoriile scorurilor z de înălțime au arătat deficite continue de înălțime. [8] Similar, studiul nostru arată aceeași tendință cu o creștere verticală slabă, dar nicio modificare generală semnificativă a scorului z al IMC median în perioada de 18 luni.

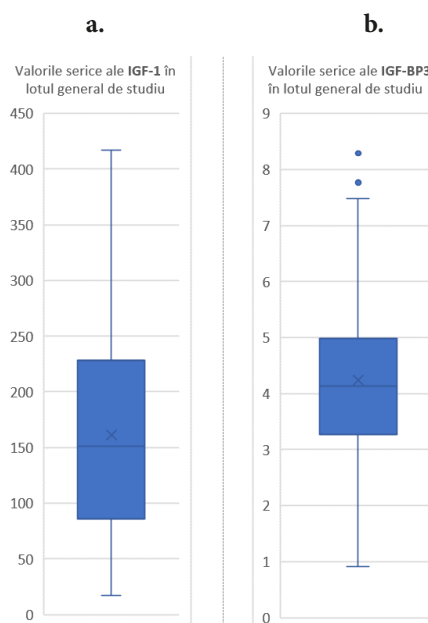


Fig. 6. Distribuția valorilor serice ale IGF₁ (a.) și IGF-BP₃ (b.) în lotul general

Deși, doar 16,49% cazuri copii au fost clinic cu valori compromise ale indicatorilor antropometrici, în 41,24% au fost detectate valori serice scăzute ale factorului 1 de creștere a insulinei (IGF₁), dintre care 27,84% cu valori corespunzătoare culoarului centilic 0,1-5, iar 13,40% cu valori mai mici de percentila 0,1. La polul opus, valorile serice ale proteinei 3 de transport al IGF (IGF-BP₃) au fost încadrate în 43,30% cazuri mai mari de percentila 90.(Fig.6) Analiza statistică în baza testului Pearson, indică o corelație intens pozitivă între aceste 2 variabile (r=0,84). Clinic, această situație paraclinică reprezintă inhibiția dobândită a acțiunii periferice a IGF-1. Studii din literatură relevă date similare la pacienții cu boală renală cronică. [1]

Deteriorarea secreției de GH este observată și la copiii cu AJI. Studiile asupra axei sistemice GH-IGF la copiii cu AJI indică o stare de rezistență la GH în majoritatea cazurilor. Anomalii în secreția de GH pot exista și la copiii netratați cu GC, deși acest lucru s-ar putea datora impactului GC intraarticular. Impactul injecțiilor intraarticulare de GC asupra secreției de GH la copiii cu AJI rămâne a fi incomplete elucidat. [1, 10]

Managementul AJI diferă în funcție de subtip. În prezent, nu există un remediu universal pentru AJI, iar tratamentul se concentrează pe obținerea funcției optime a articulațiilor, păstrarea sau asigurarea mobilității normale pentru activitatea de zi cu zi, asigurarea dezvoltării normale a creșterii și minimizarea impactului negativ asupra copilului și familiei. [9,10]

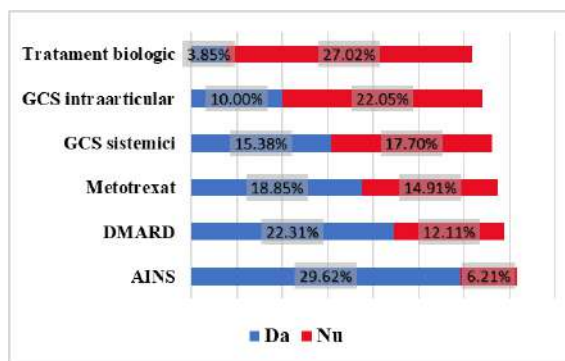


Fig. 7. Opțiunile de tratament în lotul general de studiu

În figura 7 sunt reprezentate opțiunile terapeutice înregistrate conform documentației medicale la subiecții din lotul de studiu. De menționat 10 cazuri (3,85%) de copii ce au primit tratament biologic. Totodată, în lotul general au fost înregistrate 58,76% cazuri fără schemă de tratament cu glucocorticosteroizi sistemici (GCS).

Luând în considerare particularitatea de vârstă și, respectiv, dificultatea de a calcula doza cumulativă a steroizilor, pacienții din lotul de studiu au fost clasificați în 3 categorii: G₁ – non-utilizatori GCS; G₂ – tranzitori, pacienți care au administrat GCS pe perioada scurtă de timp; și G₃ – utilizatori îndelungați de GCS.

Tabelul 1

Analiza descriptivă a indicatorilor demografici în subloturile de cercetare în dependență de tratamentul cu glucocorticosteroizi sistemici

	G₁ non-utilizatori n=57	G₂ GCS tranzitor n=16	G₃ GCS îndelungat n=24
Vârsta medie	10,89±0,56 [1,91 .. 17,94]	9,33±1,35 [1,56 .. 16,44]	10,99±0,94 [2,34 .. 17,31]
Vârsta la debut	7,42±0,62 [1,25 .. 14,8]	6,73±1,22 [0,51 .. 14,58]	5,66±0,70 [1,56 .. 13,8]
Durata bolii	4,24±0,66 [0,04 .. 15,35]	2,77±0,81 [0,06 .. 12,1]	5,32±0,81 [0,06 .. 13,58]

În lucrarea de față, ne-am propus de a analiza comparativ aceste 3 subloturi de cercetare, astfel fiind scoase în evidență particularitățile de evoluție a fiecăreia dintre ele. În tabelul 1 și 2 sunt reprezentate analizele statistice descriptive a principalelor variabile cu caracter general precum și clinic a bolii.

Tabelul 2

**Analiza descriptivă a indicatorilor clinici în subloturile de cercetare în
dependență de tratamentul cu glucocorticoستيروizi sistemici**

		G₁ non-utilizatori n=57		G₂ GCS tranzitor n=16		G₃ GCS îndelungat n=24	
		abs	%	abs	%	abs	%
Grup de evaluare	prepubertal	31	54,39%	8	50,00%	13	54,17%
	pubertal	26	45,61%	8	50,00%	11	45,83%
Sexul	fete	29	50,88%	11	68,75%	13	54,17%
	baieți	28	49,12%	5	31,25%	11	45,83%
Vârsta la debut	<3 ani	12	21,05%	6	37,50%	5	20,83%
	3-10 ani	26	45,61%	4	25,00%	17	70,83%
	>10 ani	19	33,33%	6	37,50%	3	12,50%
Durata bolii	precoce	21	36,84%	4	25,00%	5	20,83%
	stabilită	36	63,16%	12	75,00%	19	79,17%
SubtipulAJI	AJI sistemic	0	0,00%	3	18,75%	9	37,50%
	AJI oligoarticular	32	56,14%	5	31,25%	6	25,00%
	AJI poliarticu- lar FR-	0	0,00%	0	0,00%	1	4,17%
	AJI poliarticu- lar FR+	20	35,09%	7	43,75%	8	33,33%
	AJI asociat entezite	2	3,51%	1	6,25%	0	0,00%
	A.psoiatică	3	5,26%	0	0,00%	0	0,00%
	AJI nediferențiat	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Activita-tea bolii	remisie	12	21,05%	4	25,00%	3	12,50%
	minimă	16	28,07%	1	6,25%	3	12,50%
	moderată	26	45,61%	5	31,25%	11	45,83%
	severă	3	5,26%	6	37,50%	7	29,17%
FPR	FPR prezenți	23	40,35%	11	68,75%	20	83,33%
	FPR indiferenți	34	59,65%	5	31,25%	4	16,67%
Statutul nutrițio-nal	normoponderal	38	66,67%	11	68,75%	9	37,50%
	subponderal	13	22,81%	4	25,00%	13	54,17%
	Supraponde-ral	6	10,53%	1	6,25%	2	8,33%
	obezitate	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Patternul creșterii	regresie	5	9,26%	4	25,00%	0	0,00%
	stabil	46	85,19%	11	68,75%	21	91,30%
	catch-up	0	0,00%	1	6,25%	2	8,70%

Analiza medie a taliei în baza deviației standard (expuse în tabelul 3) relevă diferențe statistice moderate în baza *T-test* între subploturile G_1 vs G_2 și G_2 vs G_3 cu valori ale

$p < 0,05$; în analiza comparativă a subplotului G_1 vs G_3 fiind constatată diferență statistică semnificativă cu valoare a $p < 0,00001$.

Tabelul 3

Analiza descriptivă a indicatorilor auxologici în subploturile de cercetare în dependență de tratamentul cu glucocorticosteroizi sistemici

	G₁ non-utilizatori n=57	G₂ GCS tranzitor n=16	G₃ GCS îndelungat n=24
Masa, SDS, pt0	-0,10±0,15 [-3,02 .. +1,75]	-0,52±0,26 [-2,43 .. +1,49]	-1,59±0,33 [-5,55 .. +0,64]
IMC, SDS, pt0	-0,27±0,15 [-3,39 .. +1,47]	-0,27±0,21 [-2,13 .. +1,47]	-1,03±0,35 [-6,35 .. +1,32]
Talia, SDS, pt0	0,23±0,16 [-2,65 .. +2,41]	-0,44±0,26 [-2,98 .. +0,98]	-1,38±0,26 [-4,82 .. +0,62]
Talia, ΔSDS, 6 luni	0,05±0,03 [-0,41 .. +0,65]	0,03±0,09 [-0,46 .. +1,15]	0,10±0,06 [-0,5 .. +0,87]
Talia, ΔSDS, 12 luni	0,06±0,05 [-0,99 .. +0,92]	0,028±0,11 [-0,8 .. +0,88]	0,19±0,07 [-0,9 .. +0,96]
Talia, ΔSDS, 18 luni	+0,12±0,07 [-0,8 .. +0,91]	+0,05±0,12 [-0,78 .. +0,84]	0,32±0,10 [-0,38..1,29]

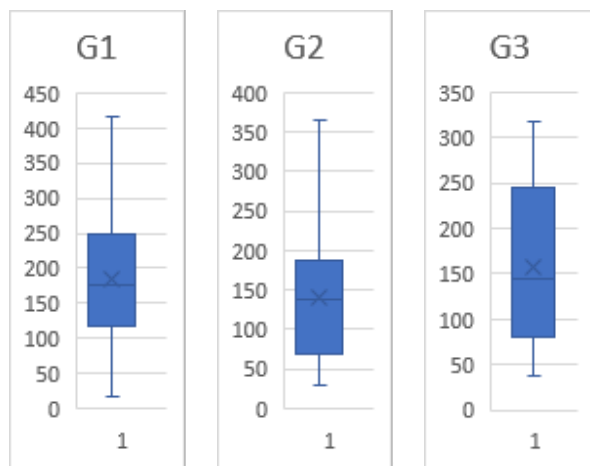


Fig. 8. Distribuția valorilor serice ale IGF-1 în subploturile de studiu

În toate cele 3 subploturi de cercetare au fost constatate valori scăzute atât ale IGF₁, cât și IGF-BP₃. Conform centilelor de vârstă și sex, în lotul G_1 non-utilizatori

s-au identificat 15,79% IGF₁ mai mici de $p < 0,1$, în G_2 – 18,75%, iar în G_3 – 4,17. De asemenea, valori scăzute, în culoarul centilic 0,1-5 %centile, au fost constatate în 22,81% în G_1 , 25% în G_2 și 41,67% în G_3 . Similar, lotului general de studiu au fost constatate valori sporite ale IGF-BP₃ mai mare de $p < 0,1$ în 49,12% cazuri în G_1 , 37,50% în G_2 și 33,3% în G_3 . În toate 3 subploturi de cercetare, au fost confirmate corelații puternice între valorile serice ale IGF₁ și IGF-BP₃ ($r=0,86$ în G_1 , $r=0,80$ în G_2 , și $r=0,85$ în G_3). În dependență de activitatea bolii, a fost stabilită corelație invers proporțională moderată între DAS₂₈ și IGF₁ și, respectiv, IGF-BP₃ doar în subplotul G_3 ($r=-0,23$ pentru IGF₁ și $r=-0,36$ pentru IGF-BP₃), corelații fiind nesemnificative atât în G_1 cât și G_2 .

Publicațiile anterioare au arătat că controlul activității bolii este asociat cu îmbunătățirea creșterii.[8]

Analiza statistică prin metoda de corelații dintre multiple variabile în subploturile de studiu, a identificat relații invers proporțională moderată între durata bolii și indicii

de activitate JADAS₇₁ în subplotul G₂ (r=-0,41), relație direct proporțională moderată în G₃ (r=0,28), iar nesemnificativă în subplotul G₁ (r=0,03). De notat, corelație invers proporțională între durata bolii și talia la momentul înrolării în studiu (r=-0,52), iar nesemnificativă în G₁ și G₂ (r=0,04 și, respectiv, 0,02).

Un studiu similar, identifică prin analiza multivariabilă, doi factori au apărut ca fiind asociați în mod independent cu înălțimea: scorul z al înălțimii inițiale și utilizarea de corticosteroizi oral la momentul inițial. [5]

Unele studii au raportat o asociere între GC și eșecul creșterii în JIA, în timp ce altele nu au raportat. [10] Copiii care nu au primit concomitent corticosteroizi (un marker al bolii mai severe) au avut o îmbunătățire mai mare a indicatorilor auxologici. [5] Deși este adesea dificil să se separe impactul GC de inflamație asupra tulburării de creștere, utilizarea judicioasă a GCS poate avea un impact mai mic asupra creșterii decât starea inflamatorie necontrolată. Cu toate acestea, fără îndoială, o doză mare prelungită de GCS va avea un efect negativ asupra creșterii. [10]

Există o variație considerabilă în tratamentul AJI, îndeosebi formele severe cu debut sistemic, datorată parțial unui curs heterogen și oarecum imprevizibil al bolii, diferențelor în practicile medicilor și, până de curând, lipsei datelor din studiile clinice și ghidurilor bazate pe dovezi. [6]

Căile de tratament precoce direcționate sunt susceptibile de a îmbunătăți rezultatele clinice la copiii cu AJI, iar aceasta poate include o reducere a dereglărilor de creștere în perioadele timpurii ale bolii, și, îndeosebi, la copii de vârstă mai mică. [8]

Preparatele biologice care țintesc calea interleukinei (IL)-1β sau IL-6 devin primordiale pentru tratamentul copiilor cu artrită idiopatică juvenilă. Cu toate acestea, datele din literatură relevă că până la 1 din 3 copii AJI care primesc un astfel de tratament continuă să aibă activitate inflamatorie. [2]

În baza datelor studiului realizat, ne-am propus să identificăm diferențele statistice dintre subiecții ce au primit în antecedente sau curent pe parcursul studiului au fost în schema de tratament cu preparat biologic. Astfel, au fost create 2 subploturi, B₁ – copii ce au primit tratament biologic și B₂ – copii ce nu au primit tratament biologic. În tabelul 4, am prezentat elementele cheie de comparație dintre cele 2 subploturi – vârsta, vârsta la debut, durata bolii, antropometria la înrolare, velocimetria creșterii și dinamica IMC la 6, 12 și 18 luni, precum și indicii de activitate a bolii, axa hipotalamo-hipofizară-IGF₁. Au fost determinate diferențe statistice semnificative, cu valoarea p<0,01 pentru vârstă și durată a bolii. La înrolare, diferențe statistic puternic semnificative au fost constatate pentru masă și talie exprimate în deviații standard, însă nu și pentru IMC.

Tabelul 4

Analiza statistică a indicatorilor demografici, auxologici și paraclinici în subploturile de cercetare în dependență de tratamentul cu preparate biologice

	B₁, cu tratament biologic (n=10)	B₂, fără tratament biologic (n=86)	Valoarea P (test ANOVA univariațional)
Vârsta	14,06	10,27	0,01
Vârsta la debut	7,35	6,66	0,61
Durata bolii	6,72	3,64	0,01
Masa, SDS, pt.0	-1,69	-0,40	0,006
Talia, SDS, pt.0	-1,46	-0,16	0,001
Talia, SDS, 6 luni	-1,36	-0,17	0,003
Talia, SDS, 12 luni	-1,20	-0,12	0,008
Talia, SDS, 18 luni	-1,05	-0,13	0,04
IMC, SDS, pt.0	-0,76	-0,39	0,38
IMC, SDS, 6 luni	-0,77	-0,45	0,45
IMC, SDS, 12 luni	-0,84	-0,38	0,23
IMC, SDS, 18 luni	-0,5	-0,31	0,64

DAS₂₈	4,89	3,60	0,012
JADAS₇₁	23,61	16,95	0,08
IGF₁	193,07	157,46	0,24
IGF-BP₃	4,99	4,15	0,07
Prolactina	289,4	202,21	0,13
*p<0,05			

Similar, velocimetria creșterii exprimată prin deviații standard ale taliei au fost statistic semnificativ cu valori considerabile ale valorii p la toate punctele de evaluare – 6, 12 și 18 luni, spre deosebire de dinamica statului nutrițional la aceleași intervale de evaluare fără semnificație statistică între loturile de cercetare. (Tabel 4)

Cercetarea corelațională prin testul Pearson, a identificat relație statistică puternică între vârsta la debut și valoarea serică a IGF₁ în grupul B₁ ($r=0,72$), spre deosebire de grupul B₂ cu o relație statistică moderată ($r=0,44$). Similar, în grupul B₁ a fost constată o relație invers proporțională între durata bolii și deviația standard a taliei la înrolare în studiu ($r=-0,64$ vs $r=-0,04$ în grupul B₂). În același grup a fost constată alte relații invers proporționale moderate dintre vârsta la debut și valoarea serică a prolactinei ($r=-0,41$ față de $r=-0,19$ în grupul B₂), precum și durata bolii versus valoarea IMC la momentul înrolării în studiu ($r=-0,46$ față de $r=-0,02$ în grupul B₂).

Se menține aceeași corelație direct proporțională puternică între valorile serice ale IGF1 și IGF-BP₃ atât în lotul B₁ ($r=0,91$), cât și în lotul B₂ ($r=0,85$)

Identificarea restricției de creștere în primii trei ani după prezentare este importantă pentru copiii cu AJI.8[]

Progresele terapeutice recente în artrita juvenilă idiopatică au făcut ca remisia să fie realizabilă obiectiv pentru majoritatea pacienților.[9].

Combinățiile paralele, secvențiale, intermitente și pe termen lung de tratamente biologice și medicamente hormonale de scurtă durată pentru copiii cu AJI pot fi ghidate de un concept simplu și pot fi individualizate, în funcție de factori precum momentul și severitatea AJI, receptivitatea la medicamentele biologice, nevoia de gluco-corticoizii și frecvența și durată acutizărilor AJI. [2]

Concluzii. Medicii ar trebui să ia în considerare prezența altor complicații și consecințe pe termen lung în evaluarea inițială și în evaluarea continuă a pacienților cu artrită juvenilă idiopatică. Cu tratamentele moderne, efectul artritei idiopatice juvenile asupra creșterii poate fi mai mic decât raportat anterior.

Bibliografie selectivă:

1. Cirillo, F., Lazzeroni, P., Sartori, C., & Street, M. E. (2017). Inflammatory diseases and growth: Effects on the GH-IGF axis and on growth plate. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18091878>
2. de Zegher, F., Reynaert, N., de Somer, L., Wouters, C., & Roelants, M. (2019). Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. *Hormone Research in Paediatrics*, 90(5), 337–343. <https://doi.org/10.1159/000489778>
3. Donn, R., de Leonibus, C., Meyer, S., & Stevens, A. (2016). Network analysis and juvenile idiopathic arthritis (JIA): A new horizon for the understanding of disease pathogenesis and therapeutic target identification. In *Pediatric Rheumatology* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0078-4>
4. Guzman, J., Kerr, T., Ward, L. M., Ma, J., Oen, K., Rosenberg, A. M., Feldman, B. M., Boire, G., Houghton, K., Dancy, P., Scuccimarri, R., Bruns, A., Huber, A. M., Watanabe Duffy, K., Shiff, N. J., Berard, R. A., Levy, D. M., Stringer, E., Morishita, K., ... Tucker, L. B. (2017). Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatric Rheumatology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0196-7>
5. Kearsley-Fleet, L., Hyrich, K. L., Davies, R., Lunt, M., & Southwood, T. R. (2015). Growth in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis over 2 years of treatment with etanercept: Results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (United Kingdom)*, 54(7), 1279–1285. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu489>
6. Kimura, Y., Grevich, S., Beukelman, T., Morgan, E., Nigrovic, P. A., Mieszkalski, K., Graham, T. B., Ibarra, M., Ilowite, N., Klein-Gitelman, M., Onel, K., Prahalad, S., Punaro, M., Ringold, S., Toib, D., van Mater, H., Weiss, J. E., Weiss, P. F., Schanberg, L. E., ... Zhu, A. (2017). Pilot study comparing the Childhood Arthritis

& Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatric Rheumatology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0157-1>

7. Lovell, D. J., Huang, B., Chen, C., Angeles-Han, S. T., Simon, T. A., & Brunner, H. I. (2021). Prevalence of autoimmune diseases and other associated conditions in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open*, 7(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001435>

8. McErlane, F., Carrasco, R., Kearsley-Fleet, L., Baildam, E. M., Wedderburn, L. R., Foster, H. E., Ioannou, Y., Chieng, S. E. A., Davidson, J. E., Thomson, W., & Hyrich, K. L. (2018). Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.002>

9. Ravelli, A., Consolaro, A., Horneff, G., Laxer, R. M., Lovell, D. J., Wulffraat, N. M., Akikusa, J. D., Al-Mayouf, S. M., Antón, J., Avcin, T., Berard, R. A., Beresford, M. W., Burgos-Vargas, R., Cimaz, R., de Benedetti, F., Demirkaya, E., Foell, D., Itoh, Y., Lahdenne, P., ... Smolen, J. S. (2018). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(6), 819–828. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213030>

10. Wong, S. C., Dobie, R., Altowati, M. A., Werther, G. A., Farquharson, C., & Ahmed, S. F. (2016). Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocrine Reviews*, 37(1), 62–110. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1026>

© CORNELIA CALCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRÂNCEAN¹, LUDMILA FEGHIU^{1,3},
IULEA CALISTRU¹, IRINA ISTRATUC¹, OLGA CONSTANTIN¹, SONU SUNIL¹,
ELENA CAPESTRU¹, NINEL REVENCO^{1,2}, STANISLAV GROPPA^{1,3}

STATUSUL EPILEPTIC PEDIATRIC - PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE ÎN CONTEXTUL EPILEPSIEI PREEXISTENTE ȘI A CONVULSIILOR PRIMAR DEPISTATE

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul Național de Epilepsie

SUMMARY

PEDIATRIC STATUS EPILEPSY - SPECIFIC FEATURES IN THE CONTEXT OF PRE-EXISTING EPILEPSY AND PRIMARY DETECTED SEIZURES

Key words: children, status epilepticus, impact, pediatric intensive care

Introduction. The objective of this study was to describe the clinical picture and evolution of status epilepticus in children in the context of evaluating the differences between two groups of children: with de novo seizures and those previously diagnosed with epilepsy. *Methods.* This is a retrospective, single-center study. Children with convulsive status epilepticus admitted to the pediatric intensive care unit in the Hospital of Mother and Child Health Care were included in the study. Medical records were reviewed to obtain demographic and seizure-related variables. *Results.* Among 55 children with status epilepticus, hospitalized during 2019-2023 - 40 (72.3%) had the diagnosis of epilepsy, in 32 of the children (58.1%) were described focal seizures and 8 children needed to be intubated; the mortality rate was 1.8%. Children with detected de novo seizures were younger and underwent electroencephalography (EEG) and neuroimaging examination more often compared to children known to have epilepsy ($p < 0.05$). However, a pathological EEG was recorded more frequently among children known to have epilepsy ($p < 0.001$). *Conclusions.* Inadequate dosage of antiepileptic drugs was frequently encountered among children known to have epilepsy who presented with status epilepticus. There were no significant differences between the sex ratio, type of seizures, need for intubation, duration of hospitalization and mortality in children in the two groups.

Introducere. Statusul epileptic (SE) este cea mai frecvență urgență neurologică pediatrică la copiii [1]. În practica clinică s-a sugerat că orice criză convulsivă sau convulsii repetate care durează mai mult de cinci minute ar putea fi considerate status epileptic. Crizele convulsive rareori au o durată mai mare, iar majoritatea celor prelungite, mai mult de cinci minute, necesită farmacoterapie pentru a se remite [2-3].

Comisia de clasificare și terminologie ILAE și-a propus să realizeze o definiție unificatoare și o clasificare a SE care va servi tuturor scopurilor propuse. Deoarece cunoștințele curente privind fiziopatologia și elementele de bază neurobiologice ale SE sunt departe de a fi complete, grupul de lucru ILAE a recunoscut că o definiție corectă ar trebui să includă două dimensiuni: în primul rând, o abordare conceptuală bazată pe dovezi științifice și, în al doilea rând, un cadru operațional de gestionare a

managementului crizelor. O clasificare se referă la modul în care toate elementele sunt organizate și ar trebui să se bazeze în mod ideal pe aspecte neurobiologice pentru a forma clase sau entități naturale. Grupul de lucru ILAE a propus definiția: "Status epilepticus este o condiție care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de încetarea convulsiilor sau de inițierea mecanismelor, ce duc la convulsii anormal de prelungite (după timpul t1). Este o afecțiune care poate avea sechele pe termen lung (după punctul t2), inclusiv moartea neuronală, leziuni neuronale și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata crizelor". Recent, Trinka și colab. au propus o durată de 10 minute pentru a defini SE focal și durată de 60 de minute a convulsiilor focale pentru posibile consecințe pe termen lung [4]. O mulțime de date experimentale susțin ideea că crizele prelungite provoacă leziuni neuronale. Astfel, administrarea promptă a tratamentului este considerată indispensabilă [5]. Incidența generală a SE este raportat

ca 10-58 la 100.000 pe an la copiii cu vârsta de până la 19 ani [6]. Până la o treime dintre copiii cunoscuți cu epilepsie dezvoltă status epileptic [6]. La copii, incidența SE este mai mare în comparație cu adulții; cu toate acestea, mortalitatea prin status epileptic la pacienții adulți este mai mare, până la 20%, iar la copiii cu vârsta sub 10 ani, poate fi de până la 2,6% [7].

Diagnosticul și tratamentul precoce reduc semnificativ mortalitatea și sunt pașii cheie în tratarea SE [8]. Urmând managementul inițial de susținere (căi aeriene, respirație, circulație, abord intravenos [I/V]), controlul crizelor prin Diazepam administrat intravenos este recomandat ca primă intenție [9-10]. Alternativele pentru Diazepam (I/V) ar fi Midazolam (I/V) sau Lorazepam (I/V). Dacă nu avem abord venos, Midazolamul poate fi administrat per os, intranasal sau intramuscular. Diazepamul poate fi administrat și rectal [9-10]. Medicamentele de primă linie cupeaza 80% din SE atunci când sunt administrate în primele 30 de minute de la declanșarea crizelor [9]. Dacă pacientul continuă să prezinte convulsii după administrarea preparatelor de primă intenție, înseamnă că este necesar de a se administra rapid tratament suplimentar [9]. Majoritatea specialiștilor recomandă Fosfenitoina ca terapie de linia a doua, deși există dovezi pentru utilizarea cu succes a medicamentelor antiepileptice alternative (AED) precum Phenobarbital, Acid valproic sau Levetiracetam [8, 11]. Deși deseori cauza SE este considerată epilepsia, totuși nu se exclude că copii cu convulsii febrile atipice, hipoxie cerebrală și tulburări metabolice congenitale pot dezvolta la fel SE [12-13]. Un studiu din Serbia din 2011 a constatat că, în general, prognosticul pentru copiii cu SE este favorabil; cu toate acestea, morbiditatea și mortalitatea au fost frecvent asociate cu etiologia de bază, precum și cu anomalii neurologice anterioare [14]. Obiectivele acestui studiu retrospectiv a fost de a descrie conduita și evoluția SE la copii care sunt internați într-o unitate de terapie intensivă pediatrică pentru a aprecia diferențele dintre copiii cu convulsii *de novo* și cei cu epilepsie.

Material și metode. Acesta este un studiu retrospectiv, uniceptic, descriptiv. Au fost colectați pacienții pe parcursul anilor 2019-2023. Au fost incluși în studiu copiii cu vârsta de peste o lună până la 18 ani. Nou-născuții, copii cu SE cu durata neprecizată a convulsiilor, copiii la care nu a fost documentat tratamentul medicamentos antiepileptic, dar și cei la care convulsiile au dispărut înainte de a se interna în staționar au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost diagnosticați cu SE de mai multe ori (transferați la etajul pediatric și internați înapoi în Unitatea de terapie intensivă pediatrică) fără a fi externați din spital au fost abordați ca un caz unic. Pacienții au fost revizuiți pentru datele demografice, tipul de criză (focală versus

generalizată), *de novo* vs patologia convulsivă confirmată, durata crizei convulsive, administrarea medicamentelor antiepileptice alternative înainte de internare, medicamentelor antiepileptice alternative (MAA) utilizate de urgență, doza de MAA utilizate la internare (terapeutică sau subterapeutică), intervenții, etiologia crizelor convulsive, durata aflării în secția terapie intensivă pediatrică și a spitalizării, dar și mortalitatea. O valoare *p* mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă.

Rezultate. Astfel, pe parcursul perioadei respective, 55 de copii cu SE au fost internați în unitatea de terapie intensivă pediatrică pe parcursul a 4 ani. La cei 55 de copii s-au înregistrat 83 de episoade de SE. Aproximativ 72,3% ($n = 40$) din copiii erau cunoscuți cu convulsii, iar dintre ei 28 au fost băieți și 27 erau fete. Copiii cu accese primar depistate au fost 15 la număr. S-au înregistrat internări repetate cu SE la 10% din copii ($n = 18$). Din copiii cunoscuți cu epilepsie la momentul internării 13% nu urmau tratament anticonvulsiv și 57% administrau două sau mai multe medicamente antiepileptice alternative. Concentrația serică a antiepilepticelor a fost apreciată la 79% dintre copii, dintre care 53% administrau niveluri subterapeutice de medicamente antiepileptice. Crizele focale au fost prezente la 58,1% din copiii ce au dezvoltat episoade de SE.

Diazepamul a fost cel mai frecvent tratament de urgență atât la copiii cunoscuți cu epilepsie, cât și la cei cu debut *de novo* (58,8% vs. 57,1%; $p =$ nesemnificativ). Cel mai frecvent medicament antiepileptic de linia a doua utilizat a fost Fenobarbitalul atât pentru copiii cu convulsii epileptice repetate, cât și la cei cu accese *de novo* (53,8% vs. 57,2%; $p = 0,5$). Intubația endotraheală a fost necesară la 14,5% dintre copii, fără nicio diferență semnificativă între grupurile de copii cu SE cunoscut și cei cu debut *de novo* (35,3% față de 32,6%). Sexul, tipul de convulsii, necesitatea de intubare și mortalitatea nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri (Tabelul 1). EEG a fost efectuată la 100% dintre toți copiii internați cu SE. Dintre ei, 75% au prezentat modificări patologice la EEG. Copiii cu convulsii *de novo* erau din grupul de vârstă mică, lor li s-a efectuat EEG și examen neuroimagistic mai des în comparație cu copiii cunoscuți cu convulsii repetate ($p < 0,05$; Tabelul 1). Un EEG cu traseu patologic s-a înregistrat mai frecvent în rândul copiilor cunoscuți cu convulsii repetate ($p < 0,001$). Durata spitalizării nu a fost diferită între cele două grupuri.

Tabelul 1

Caracteristicile clinice și demografice ale copiilor cu status epilepticus

Descriptorii	Toate episoadele de Status epilepticus (n=55)	Convulsii primare, 15 din lotul de 55 copii (27,2%)	Convulsii repetate, 40 din totalul de 55 copii (72,7%)	Valoarea p
Băieți	28			ne semnificativ
Vârsta medie (ani)	4 (1-10)	3 (1-8)	4 (2-11)	<0,05
Convulsii focale (%)	58,1	13,5	24%	ne semnificativ
Intubați (%)	14,5	32,2	34,3	ne semnificativ
Support inotrop	0,6	0	0,8	ne semnificativ
EEG pe parcursul internării (%)	100%	100%	100%	ne semnificativ
EEG anormal (%)	75%	62%	74,8	<0.05
Imagistica pe parcursul internării (%)	70,3	95,3	61,3	<0.0001
Imagistica cu patologie (%)	45,7	65,1	38,7	<0.0001
Durata medie a spitalizării în secția de terapie intensivă pediatrică (zile)	3 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-5)	ne semnificativ
Durata medie a spitalizării în spital (zile)	6 (4-11)	5 (4-8)	6 (4-13)	ne semnificativ
Mortalitatea (%)	1,8	6		ne semnificativ

Rata globală a mortalității a fost de 1,8%. Un copil a decedat. SE la acesta s-a dezvoltat în contextul meningoencefalitei meningococice. Datele demografice, evoluția și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1. Epilepsia idiopatică la copiii cunoscuți cu convulsii repetate și la cei cu convulsii *de novo* a fost constatată la 36,4% și, respectiv, 37,2% din copii. Infecția sistemului nervos central (SNC)

a fost înregistrată la 5,2% din copiii cu patologie convulsivă cunoscută și la 11,6% dintre copiii cu debut *de novo*. Din alte etiologii au fost incluse patologii genetice sau metabolice, convulsiile febrile și accidentul vascular cerebral. Datele etiologice pentru ambele grupuri sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Etiologia Statusului epileptic la copiii cu convulsii primare și la cei cu convulsii repetate

Etiologia	Grupul copiilor cu convulsii primare (n=15)	Grupul copiilor cu patologie convulsivă confirmată (n=40)
Idiopatică	3	22
Encefalite / meningite	4	4

Convulsii febrile	2	6
Proces de volum intracranian	1	0
Genetică/metabolică	2	8
Accident vascular cerebral acut	3	0

Discuții. Studiul nostru a inclus 55 de copii; a existat o distribuție egală a copiilor de sex masculin și feminin. Medicamentele antiepileptice au fost administrate cu doze sub-terapeutice la copiii cunoscuți cu crize epileptice. Aproximativ o treime dintre copiii cu SE au fost intubați. Într-un studiu pe 302 copii internați cu SE, distribuția pe sexe nu a fost semnificativ diferită decât în studiul nostru [14]. De asemenea, alte studii nu au reușit să demonstreze o prevalență a SE la oricare sexe [15]. Vârsta medie a pacienților cunoscuți cu patologie convulsivă a fost de patru ani, iar pentru cei cu convulsii *de novo* vârsta medie a fost trei ani. Aceasta este mai mare decât vârsta raportată de Lacroix et al. pe perioada studiului lor de 10 ani asupra tuturor internărilor cu SE în unitatea de terapie intensivă pediatrică [12]

Lacroix et al. a constatat că din cei 147 de copii cu SE, 51% au dezvoltat SE înainte de vârsta de doi ani, vârsta medie de apariție a simptomelor fiind de un an [12]. În schimb, într-un studiu publicat de Dragoumi et al., vârsta medie la debutul epilepsiei a fost de 6,5 ani [17].

Distincția dintre crizele generalizate și cele focale este esențială deoarece prognosticul și răspunsul la tratament poate fi adesea prezis în baza tipului de convulsii [8]. Studiul nostru a constatat că 41,8% dintre pacienți au prezentat convulsii generalizate și 58,1% au fost cu convulsii focale, similar studiului realizat de Lacroix et al. [12]. Conform recomandărilor din 2006 de la Academia Americană de Neurologie, ar trebui începută o monitorizare EEG la orice copil ce prezintă SE pentru a ajuta la diferențierea crizelor focale de cele generalizate, precum și pentru a ajuta la excluderea unei pseudocrize [6]. Monitorizarea EEG la copiii cu SE convulsiv ajută la predicția evoluției bolii: EEG cu descărcări epileptiforme lateralizate periodice sugerează o evoluție nefastă [14]. Pe lângă importanța clinică și etiologică a SE la copiii, EEG ne poate ajuta să ajustăm doza de medicamente antiepileptice cu care să controlăm cu succes apariția crizelor convulsive [18]. EEG a fost efectuat la toți copiii, iar dintre aceștia 75% au înregistrat modificări patologice la EEG. Studiile anterioare au raportat apariția activității epileptoide la EEG la 33% până la 43% din copiii cu SE [6, 19]. Aproximativ o treime dintre pacienții din studiul nostru au fost intubați. Lacroix et al. a constatat că în studiul lor 58% dintre pacienți au fost intubați, cel mai

frecvent aceasta a fost ca o măsură de protecție a căilor respiratorii, dar și ca urmare a stopului respirator sau secundar administrării medicamentelor sedative, cum ar fi diazepam sau fenobarbital [12]. Deși în studiul nostru nu am evidențiat motivul necesității de intubare (protecția căilor respiratorii vs insuficiență respiratorie), intubarea s-a aplicat atât pacienților cu debut *de novo*, cât și celor cu patologie convulsivă confirmată.

În studiile anterioare, incidența internării în unitatea de terapie intensivă pediatrică a copiilor cunoscuți cu convulsii repetate ce au dezvoltat SE a variat de la 34% la 53,3% [11-12]. În studiul nostru, ca factor etiologic au servit convulsii febrile, iar restul cazurilor au fost copii ce au dezvoltat meningită, encefalită sau alte leziuni cerebrale. Etiologia infecțioasă cuprinde 14,5% din copiii incluși în studiul nostru, similar cu un review științific anterior, care a raportat de la 1% până la 18% de infecții la pacienții cu SE printre copiii care locuiesc în țări dezvoltate [20].

Academia Americană Neurologică raportează că administrarea dozelor insuficiente de medicație antiepileptică este cea mai frecventă cauză de dezvoltare a SE convulsiv [6].

Conform ghidurilor se recomandă efectuarea neuroimagingului în primele 60 de minute de la debutul SE [18]. Cu toate acestea, respectarea ABC-ului resuscitării (căilor respiratorii, respirație și circulație) și controlul terapeutic al SE au prioritate [6]. Dintre pacienții noștri la 37,7% li s-a efectuat tomografie computerizată cerebrală (CT), la 24,7% dintre pacienți s-a efectuat Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), iar 1,2% au avut atât CT, cât și RMN cerebral. Rezultate patologice la imagistică au fost raportate la 45,7% dintre pacienți. Descoperirile noastre au fost similare cu cele raportate într-un raport anterior [21]. Subcomitetul pentru Neuroimaging Pediatrică din cadrul Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE) a revizuit imagistica la copii cu convulsii *de novo* și a constatat că 50% dintre copiii cu convulsii focale *de novo* au avut modificări patologice la imagistică [21]. Într-un studiu prospectiv la copii cu convulsii *de novo* care se prezintă ca SE, Singh și colab. au raportat 20% și, respectiv, 58% modificări patologice la CT și RMN cerebrală [22].

Chiar dacă cel mai frecvent medicament administrat a fost Diazepamul, alte medicamente nu au putut fi

administrare din considerente că nu sunt disponibile pe piață. Studiile anterioare au demonstrat o eficacitate similară în administrarea Lorazepamului, Midazolamului și Diazepamului [11, 23]. Fenobarbitalul a fost utilizat de majoritatea pacienților ca terapie de linia a doua. Medicamente antiepileptice de linia a doua includ Fosfenitoină, Acidul valproic și Levetiracetamul și nu există dovezi clare care ar sugera o eficacitate mai mare unuia dintre ele [11, 18]. La copiii cu SE convulsiv refractar, ar trebui să se ia în calcul terapia cu Midazolam continuu, Pentobarbital și perfuzii cu propofol [11]. Tasker și colab. în analiza lor privind intenția de a trata SE a raportat că perfuzia cu Midazolam a fost terapia de primă linie la 78% dintre copiii cu SE refractar și perfuzia cu Pentobarbital a fost utilizată la 82% dintre copiii care nu au avut succes după perfuzia cu Midazolam [24]. Nivelul subterapeutic de medicație antiepileptică este una dintre cele mai frecvente cauze ale crizelor epileptice repetate la un copil cu epilepsie [6]. Concentrația medicamentelor antiepileptice trebuie luată în considerare la toți copiii cu tulburări convulsive cunoscute care se prezintă cu SE [6]. Concentrația serică în studiul nostru a fost determinată la 79% dintre copii, dintre care 53% dintre copii administrau niveluri subterapeutice de medicamente antiepileptice. Academia Americană de Neurologie a raportat că 32% dintre copiii cu SE au administrat niveluri subterapeutice de medicație antiepileptică [6]. Rezultatele scăzute la administrarea de medicamente antiepileptice în doze insuficiente în timpul crizelor convulsive denotă un rezultat prost în monitorizarea crizelor convulsive, dar și o calitate a vieții redusă la acești pacienți [25]. Într-un alt studiu prospectiv, Modi și colab. au arătat o corelație puternică între neadministrarea la timp a medicației antiepileptice și a ratei mici de control pe termen lung a crizelor convulsive [26]. Nivelurile terapeutice ale medicamentelor antiepileptice ajută la creșterea eficienței acestor remedii dar și la optimizarea regimului pentru a nu se induce toxicitatea medicamentului [27].

În studiul nostru, mortalitatea generală a fost de 1,8%, care a inclus un pacient cu crize convulsive pe fon de neuroinfecție. În studiile anterioare, rata mortalității la copiii cu SE convulsiv a fost de 3-6% [12, 28]. De asemenea, în studiul nostru, durata spitalizării în secția terapie intensivă pediatrică și durata generală a șederii în spital au fost similare la studiile anterioare [12]. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv, la copiii cu encefalită acută care s-au prezentat cu SE refractar, durata șederii în secția terapie intensivă pediatrică a fost mai mare și acești pacienți au avut un rezultat neurologic slab [29].

Concluzii. Deși copiii cu convulsii *de novo* au avut o vârstă mai mică și au fost investigați diferit comparativ cu

cei care aveau prestabilit diagnosticul de epilepsie, nu a existat diferență de rezultate între aceste grupuri în ceea ce privește necesitatea intubației, durata spitalizării în secția terapie intensivă pediatrică sau nivelul de mortalitate. Dozarea insuficientă a medicamentelor antiepileptice este frecvent întâlnită în rândul copiilor cunoscuți cu patologie convulsivă, fapt ce necesită a fi îmbunătățit.

Bibliografie

1. Newton CR, Neville BG. Paediatric neurology: advances on many fronts. *In: Lancet Neurol.* 2009, 8: 14-15. 10.1016/S1474-4422(08)70276-X
2. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *In: JAMA.* 1993, 270: 854-859.
3. Scott RC, Surtees RA, Neville BG. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *In: Arch Dis Child.* 1998, 79: 73-77.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—2019, Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *In: Epilepsia.* 2015, 56:1515- 1523. 10.1111/eip.13121
5. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *In: Chest.* 2004, 126: 582-591. 10.1378/chest.126.2.582
6. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *In: Neurology.* 2006, 14: 1542-1550. 10.1212/01.wnl.0000243197.05519.3d
7. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *In: Neurocrit Care.* 2014, 20: 476-483. 10.1007/s12028-013-9935-x.
8. Arif H, Hirsch LJ. Treatment of status epilepticus. *In: Semin Neurol.* 2008, 28: 342-354. 10.1055/s2008-1079339.
9. Abou Khaled KJ, Hirsch LJ. Updates in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *In: Neurol Clin.* 2008, 26: 385-408. 10.1016/j.ncl.2008.03.017
10. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *In: Eur J Neurol.* 2006, 13:445-450. 10.1111/j.1468-1331.2006.01397.x
11. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline

- committee of the american epilepsy society. *In: Epilepsy Curr.* 2016, 16: 48-61.
12. Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *In: Crit Care Med.* 1994, 22: 827-832.
13. Watemberg N, Segal G. A suggested approach to the etiologic evaluation of status epilepticus in children: what to seek after the usual causes have been ruled out. *In: J Child Neurol.* 2010, 25: 203-211. 10.1177/0883073809337032
14. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *In: Epilepsia.* 2011, 52: 358-363. 10.1111/j.1528-1167.2010.02943.x.
15. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *In: Epilepsia.* 2000, 41: 23-30.
16. South Florida region race/ethnic composition of the population 2000 and 2010. (2011). Accessed: March 17, 2019: http://www.sfrpc.com/census/PL2010/SFTCPL2010_SF.pdf.
17. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, Pavlou E, Krikonis K, Kontopoulos E, Zafeiriou DI. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and longterm prognosis. *In: BMC Neurology.* 2013, 13: 206.
18. Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *In: J Pediatr.* 2014, 164: 339-346. 10.1016/j.jpeds.2013.09.032
19. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol.* 2010, 67:931-940. 10.1001/archneurol.2010.169
20. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *In: Epilepsia.* 2009, 50: 2147-2153. 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
21. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, Gaillard WD. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *In: Neurology.* 2010, 23: 636- 642. 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
22. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *In: JAMA.* 2014, 23: 1652-1660.
23. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory status epilepticus in children: intention-to-treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *In: Pediatr Crit Care Med.* 2016, 17: 968-975. 10.1097/PCC.0000000000000900
24. Modi AC, Guilfoyle SM, Mann KA, Rausch JR. A pilot randomized controlled clinical trial to improve antiepileptic drug adherence in young children with epilepsy. *In: Epilepsia.* 2016, 57: 69- 75. 10.1111/epi.13289
- 2019 Chegondi et al. *Cureus* 11(4): e4471. DOI 10.7759/cureus.4471 8 of 9
25. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Early pediatric antiepileptic drug nonadherence is related to lower long-term seizure freedom. *In: Neurology.* 2014, 25: 671-673. 10.1212/WNL.0000000000000147
26. St. Louis EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *In: Curr Neuropharmacol.* 2009, 7: 115-119. 10.2174/157015909788848938
27. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *In: Lancet.* 2006, 15: 222-229. 10.1016/S0140-6736(06)69043-0
28. Sasaki J, Chegondi M, Raszyński A, Totapally BR. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. *In: J Child Neurol.* 2014, 29: 1638-1644. 10.1177/0883073813513069
29. William Patten, Sayed Z. Naqvi, Andre Raszyński, Balagangadhar BR. Complications during the management of pediatric refractory status epilepticus with benzodiazepine and pentobarbital infusions. *In: Indian J Crit Care Med.* 2015, 19:275-277. 10.4103/0972-5229.156476

© CAPESTRU ELENA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2},
ITRATUC IRINA^{1,2}, CONSTANTIN OLESEA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII CU INFECȚIA SARS-COV-2

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

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

³*Centrul Național de Epileptologie*

REZUMAT

Cuvinte-cheie: infecția SARS-CoV-2, manifestări neurologice, copii

Introducere. Până în prezent, puține studii au cercetat manifestările neurologice specifice la copiii cu infecția SARS-CoV-2. Prevalența raportată de către unele studii cu privire la implicarea neurologică la astfel de copii variază de la 3,8% la 44%. *Scopul:* studierea tipului manifestărilor neurologice la copiii cu infecția SARS-CoV-2, pentru evaluarea diagnosticului și managementul corect al cazului de boală în perioada acută și post-COVID-19. *Material și metode.* În cadrul unui studiu prospectiv în desfășurare am analizat pacienții care au prezentat manifestări neurologice asociate infecției SARS-CoV-2, cu vârsta de la 1 lună până la 5 ani, care s-au aflat pentru tratament în secțiile covid ale IMSP Institutul Mamei și Copilului pe perioada 01.12.2022-01.02.2023. Am divizat aceste manifestări în funcție de tipul lor: specifice și nespecifice. Pentru studiu am utilizat testarea neurologică, teste de laborator și investigații electrofiziologice (electroencefalograma – EEG). Metode statistice utilizate: t-student test și coeficientul de încredere 95CI. *Rezultate obținute.* Din cei 138 de copii internați cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, doar 46 cazuri (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) au fost raportați cu manifestări neurologice. Din aceștia, 26 copii (56,5%; 95_{CI} 63,81-49,19) au prezentat manifestări neurologice specifice, printre care: encefalopatie toxic-infecțioasă – 18 (39,1%; 95_{CI} 31,9-46,3) cazuri, accese convulsive – 3 (6,5%; 95_{CI} 2,86-10,14) cazuri, tromboza sinusurilor venoase – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, polineuropatia Guillain-Barre – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, encefalită – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri, accident vascular cerebral ischemic (AVCI) – 1 (2,2%; 95_{CI} 0,05-4,35) caz, iar 20 (43,5%; 95_{CI} 36,19-50,81) cazuri au prezentat manifestări neurologice nespecifice: astenie – 11 (23,91%; 95_{CI} 17,62-30,2) cazuri, cefalee – 5 (10,9%; 95_{CI} 6,31-15,49) cazuri, mialgie – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri și anosmie/ageuzie – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri. *Concluzii.* Deși majoritatea studiilor au demonstrat predominarea manifestărilor neurologice nespecifice, rezultatele obținute în acest studiu ne vorbesc despre faptul că copiii cu infecția SARS-CoV-2 sunt expuși riscului de a dezvolta manifestări neurologice specifice precum encefalopatia toxic-infecțioasă, convulsiile și în cazuri unice complicații neurologice severe, precum: tromboza sinusurilor venoase, polineuropatia Guillain-Barre, encefalită, AVCI.

SUMMARY

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH SARS-COV-2 INFECTION

Keywords: SARS-CoV-2 infection, neurological manifestations, children

Introduction. To date, few studies have investigated the specific neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in children. The studies reported prevalences from 3.8% to 44% of neurologic involvement in children with SARS-CoV-2. *The aim:* to study the type of neurological manifestations in children with SARS-CoV-2 infection, for the evaluation of the diagnosis and the correct management of the disease case in the acute and post-COVID-19 period. *Material and methods.* I analyzed prospectively the patients with neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection, aged from one month to 5 years, at Institute for Mother and Child, during 01.12.22 - 01.02.23. I divided these manifestations according to their type: specific and non-specific. I have used neurological testing, laboratory tests, electrophysiological investigations (electroencephalography – EEG), and imaging investigation. *Statistic processing:* t-student test and the confidence index 95 C. *Results.* Of the 138 hospitalized children with confirmed SARS-CoV-2 – only 46 cases (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) were reported with neurological manifestations. Of these, 26

children (56.5%; 95_{CI} 63.81-49.19) had specific neurological manifestations, including toxic-infectious encephalopathy 18 (39,1%; 95CI 31,9-46,3) cases, seizures – 3 (6.5%; 95_{CI} 2.86-10.14), cerebral venous sinus thrombosis – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35), Guillain-Barre polyneuropathy – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35), encephalitis – 2 (4,3%; 95CI 1,29-7,31), acute ischemic stroke – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35) cases; and 20 (43.5%; 95_{CI} 36.19-50.81) cases presented non-specific neurological manifestations: fatigue – 11 (23,91%; 95CI 17,62-30,2) cases, headaches – 5 (10 .9%; 95_{CI} 6.31-15.49), myositis – 2 (4.3%; 95_{CI} 1.29-7.31), anosmia/ageusia – 2 (4.3%; 95_{CI} 1,29-7.31) cases. *Conclusions.* Although most studies have demonstrated the predominance of non-specific neurological manifestations, the results obtained in this study tell us that children with SARS-CoV-2 infection are at risk of developing specific neurological manifestations such as toxic-infectious encephalopathy, seizures, and in unique cases neurological complications severe, such, as: cerebral venous sinus thrombosis, Guillain-Barre polyneuropathy, encephalitis, acute ischemic stroke.

Introducere. Boala determinată de infecția COVID-19 rămâne a fi o provocare pentru clinicieni datorită spectrului larg de manifestări clinice, acestea fiind de la ușoare la severe, agravându-se până la insuficiență și disfuncție multiorganică [1]. Caracteristicile neurologice asociate cu infecția SARS-CoV-2 la copii sunt mai diverse și mai frecvente decât se presupunea anterior. Au fost descrise numeroase manifestări neurologice la pacienții cu infecție cu SARS-CoV-2. Acestea includ atât sistemul nervos central, cât și cel periferic și pot apărea la pacienții cu infecția COVID-19 forma severă până la cea asimptomatică din cauza diferitelor mecanisme patofiziologice [1, 2, 3, 4, 5, 6]. În unele cazuri, au fost raportate manifestări neurologice chiar și fără o afectare respiratorie primară [4, 5]. Simptomele pediatrice au avut tendința de a fi subestimate, probabil din considerentul severității – acestea fiind mai ușoare decât cele ale adulților și datorită ratei de mortalitate mai scăzute. Copiii care s-au prezentat cu sindrom inflamator multisistemic au avut o incidență mai mare a manifestărilor neurologice, ceea ce a conferit un risc mai mare de morbiditate și mortalitate. În prezent, este cunoscut faptul că în comparație cu adulții, copiii pot dezvolta mai rar o formă severă de COVID-19. Manifestările sau complicațiile neurologice severe înregistrate la copii în infecția cu coronavirusul SARS-CoV-2 sunt: accidentul vascular cerebral ischemic, hemoragia intracerebrală, sindromul Guillain-Barre (GBS), encefalită autoimună, meningoencefalită, encefalomielita acută diseminată (ADEM), afectarea nervilor cranieni și mielita transversală. Copiii cu cea mai mare incidență a complicațiilor neurologice sunt cei cu afecțiuni medicale subiacente severe, copiii cu vârstă mică și cei care dezvoltă așa-numitul sindrom inflamator multisistemic (MIS-C) [1-6]. Frecvența simptomelor neurologice la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 este raportată variabil în literatură, de la 3,8% la 44% [7-9]. Manifestările neurologice la copii cu COVID-19 au fost împărțite în trei categorii [10]:

- Specifice, care implică sistemul nervos în mod direct: encefalopatia, encefalitele, meningitele, convulsiile, afectarea nervilor cranieni etc.

- Nespecifice, cauzate în principal de implicarea sistemică, mai degrabă decât neuroinvasie directă: cefaleea și simptomul de oboseală/astenie sunt cele mai frecvente, urmate de mialgie, anosmie, ageuzie, vertij, anxietate, depresie.

- Tulburări neurologice comorbide preexistente la copiii care suferă de COVID-19.

Simptomele sistemului nervos central (SNC) includ: accidente vasculare cerebrale, encefalopatia, encefalita, convulsiile, edemul cerebral acut, mielita transversală acută și ataxia cerebeloasă, cefaleea. Aceste simptome ar putea fi produse prin neuroinvasia directă a SARS-CoV-2 și/sau indirect cu activarea sistemului imunitar [11]. Conform studiilor s-a constatat că encefalopatia de severitate variabilă este complicația neurologică predominantă [12].

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că COVID-19 poate afecta și sistemul nervos periferic și anume, prin sindromul Guillain-Barré [GBS], neuropatia periferică, miopatia, ageuzia/anosmia, hipo/areflexia, nevrita brahială [13]. În plus, copiii care suferă de COVID-19 prezintă un risc crescut de complicații neuropsihiatrice: psihoză, sindrom neurocognitiv, anxietate sau depresie, astenie cronică și tulburarea de stres post-traumatic/infectios [13].

Scopul: studierea tipului manifestărilor neurologice la copiii cu infecția SARS-CoV-2, pentru evaluarea diagnosticului și managementul corect al cazului de boală în perioada acută și post-COVID-19.

Material și metode. Pacienți. În prezent, în cadrul Clinicii Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu” se desfășoară un studiu retro- și prospectiv, care are ca scop analiza cazurilor confirmate de COVID-19, care s-au prezentat cu manifestări neurologice. În lucrarea de față sunt prezentate rezultatele preliminare ale studiului prospectiv efectuat pe un grup de copii care s-au aflat pentru tratament în secțiile Covid ale IMSP Institutul Mamei și Copilului (vârsta de la 1 lună până la 5 ani), pe perioada 01.12.2022-01.02.2023. Au fost selectați copiii care au prezentat manifestări neurologice asociate infecției cu SARS-CoV-2. Din totalul de 138 pacienți spitalizați cu infecție COVID-19, 46 (33.3%)

de cazuri au fost apreciați ca fiind cu implicare neurologică. Toate cazurile au fost supuse unei analize cu scop de apreciere a tipului manifestărilor neurologice din infecția cu COVID-19. Copiii au fost examinați de către medicul neurolog pediatru pe parcursul aflării în staționar.

Metode de studiu. Toți copiii au fost supuși unui examen care a inclus: testarea neurologică, teste de laborator și investigații electrofiziologice precum electroencefalograma (EEG). Examenul neurologic (pe perioada de supraveghere) a fost realizat prin următoarele metode: testarea neurologică standard, aprecierea gradului de neurodezvoltare

(scor Denver II), teste de laborator și investigații electrofiziologice (electroencefalograma – EEG). Datele au fost prelucrate statistic prin testul de semnificație (t-student), aprecierea coeficientului de încredere 95CI.

Rezultate. Din cei 138 de copii internați cu infecție SARS-CoV-2 confirmată (PCR SARS-CoV-2 pozitiv), doar 46 cazuri (33,3%; 95CI 37,31-29,29) au fost raportați cu manifestări neurologice. Am divizat manifestările neurologice în funcție de tipul lor: specifice și nespecifice (Figura 1).

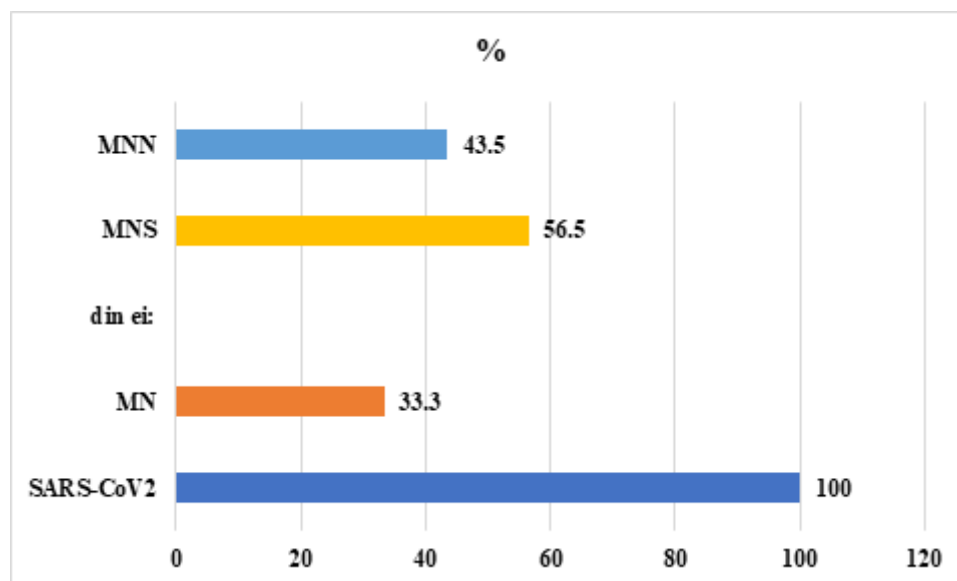


Fig. 1. Rata procentuală (%) a manifestărilor neurologice în infecția Covid-19 la copii (specifice și nespecifice).

Notă. MN – manifestări neurologice, MNS – manifestări neurologice specifice, MNN – manifestări neurologice nespecifice.

Din aceștia, 26 copii (56,5%; 95CI 63,81-49,19) au prezentat manifestări neurologice specifice, printre care: encefalopatie toxic-infecțioasă – 18 (39,1%; 95CI 31,9-46,3) cazuri, convulsii – 3 (6,5%; 95CI 2,86-10,14), encefalită – 2 (4,3%; 95CI 1,29-7,31), tromboza sinusurilor venoase – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35), polineuropatia Guillain-Barre – 1

(2,2%; 95CI 0,05-4,35), AVCI – 1 (2,2%; 95CI 0,05-4,35) caz; iar 20 (43,5%; 95CI 36,19-50,81) cazuri au prezentat manifestări neurologice nespecifice: astenie – 11 (23,91%; 95CI 17,62-30,2) cazuri, cefalee – 5 (10,9%; 95CI 6,31-15,49), mialgia – 2 (4,3%; 95CI 1,29-7,31) și anosmie/ageuzie – 2 (4,3%; 95CI 1,29-7,31) cazuri (figura 2).

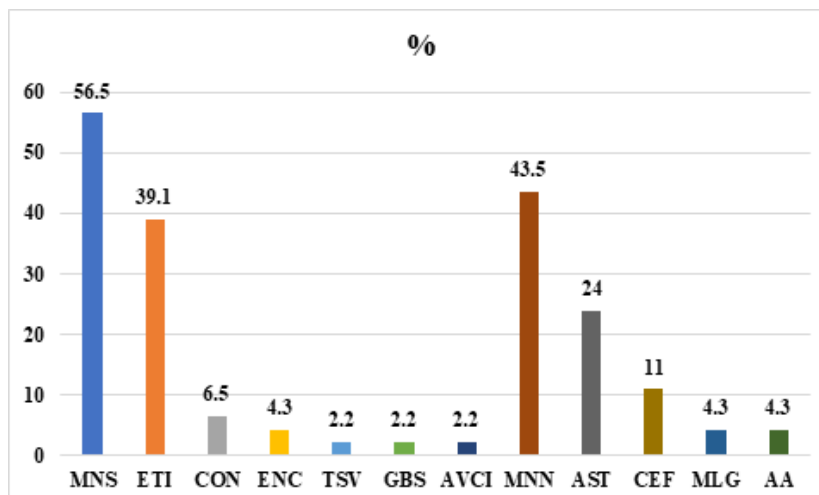


Fig. 2. Rata procentuală (%) a tipului manifestărilor neurologice în infecția Covid-19 la copii (specifice și nespecifice).

Notă. MNS – manifestări neurologice specifice, ETI – encefalopatie toxic-infecțioasă, CON – convulsii, ENC – encefalită, TSV – tromboza sinusurilor venoase, GBS – sindromul Guillain Barre, AVCI – accident vascular cerebral ischemic, MNN – manifestări neurologice nespecifice, AST – astenie, CEF – cefalee, MLG – mialgia, AA – anosmie/ageuzie.

Majoritatea pacienților (95,7%) cu constatări neurologice au fost anterior sănătoși și doar 2 (4,3%) cazuri au avut fost confirmați cu comorbidități.

Discuții. Deși bolile respiratorii și sindromul inflamator multisistemic (MIS-C) sunt preocupările predominante la copii și adolescenți cu infecția COVID-19, date din ce în ce mai numeroase arată că sistemul nervos este o posibilă țintă pentru virusul SARS-CoV-2 [1, 2, 3, 4]. Observațiile clinice rezumate în mai multe studii clinice

pediatrice sugerează că infecția SARS-CoV-2 ar putea fi responsabilă de mai multe manifestări neurologice, care pot fi împărțite în trei scenarii diferite în dependență de mecanismul fiziopatologic [14]: a) implicarea neurologică pe perioada infecției cu SARS-CoV-2; b) implicarea neurologică care apare după ce copilul a suportat SARS-CoV-2; c) implicarea neurologică în cadrul Sindromului Inflamator Multisistemic. Aspectele fiziopatologice a leziunilor neurologice care apar ca urmare a infecție acute cu COVID-19 nu sunt pe deplin elucidate.

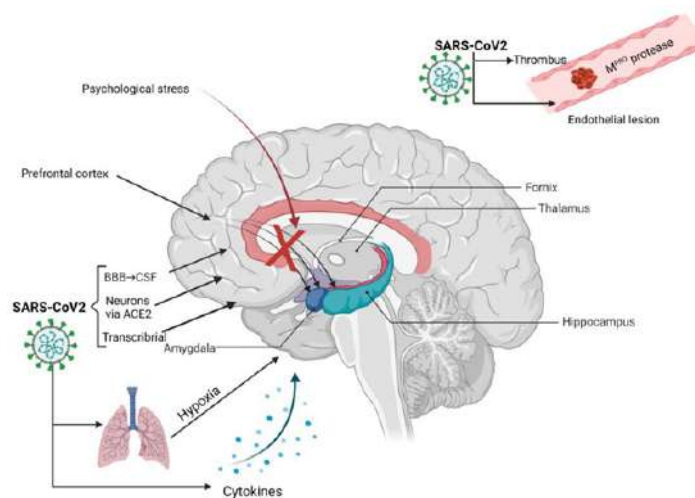


Fig. 3. Principalele mecanisme implicate în leziunile cerebrale în urma COVID. BBB – bariera hematoencefalică, LCR – lichid cefalorahidian, ACE2 – receptorul enzimei de conversie a angiotensinei [15].

Din figura de mai sus (figura 3) se observă că virusul poate deteriora țesutul neuronal direct sau prin leziunile secundare menționate mai sus la acest nivel.

Astfel, virusul SARS-CoV-2 poate interacționa cu neuro-nii prin intermediul receptorilor ACE2 prezenți în SNC, în special în organele circumventriculare, organul subfor-nical, nucleul paraventricular, nucleul tractului solitar și medula ventrolaterală rostrală [16]. De asemenea, poate ajunge la neuroni pe cale sangvină, prin bariera hema-to-encefalică (BBB) care funcționează defectuos în ca-drul infecției, prin transport retrograd neuronal și prin intermediul epiteliului olfactiv [17, 18]. Deși este slab documentată, diseminarea LCR poate fi responsabilă de leziunile lobului frontal sau trunchiul cerebral cu dis-funcție respiratorie. Alte studii au identificat markeri ai distrugerii BBB și proteinele inflamatorii, dar nu au reușit să găsească particule virale în LCR [19]. Alte studii au identificat markeri ai distrugerii BBB și proteinele infla-matorii, dar nu au reușit să găsească particule virale în LCR. O leziune neuronală secundară ar putea fi indusă de hipoxie, microtromboză sau de furtuna cu citokine [19, 20, 21].

Spre exemplu, mecanismele fiziopatologic descrise vizavi de astenie persistentă, care reprezintă un simptom comun al infecției COVID-19 sunt hipoxemia cerebrală, infla-mația și disfuncția mitocondrială. Unii autori au sugerat că astenia ar putea fi, de asemenea, o reflectare a epuizării rezervelor metabolice [20].

O altă stare, precum microtromboza pare să fie indusă de afectarea endotelială și tulburările de coagulare prezen-te în infecția cu SARS-CoV-2 [22]. Iar un alt mecanism de leziune neuronală secundară infecției SARS-CoV-2 ar putea fi mediat de activitatea celulelor gliale și anume de un răspuns dezadaptativ din partea acestor structuri, precum cel descris anterior în patologiile neuropsihiatri-ce [20, 23]. Deși, aceste celule sunt în primul rând res-ponsabile de mecanismele de protecție ale creierului în inflamația sistemică [23].

Copiii cu o formă severă de SARS-CoV-2 sau cu Sindromul Inflamator Multisistemic (MIS-C) au prezen-tat niveluri crescute ale D-dimerilor, proteina C reacti-vă, creatinkinaza și lactat dehidrogenază comparativ cu pacienții non-severi și s-au caracterizat printr-o afectare multisistemică [24]. În unul din studii se specifică unii predictorii independenți pentru complicații neurologice, precum vârsta, cefaleea, boala neurologică preexisten-tă, ventilația mecanică invazivă și raportul neutrofile/limfocite ≥ 9 [25]. Într-un alt studiu se menționează că scorul de severitate al bolii pulmonare determinat prin Tomografie Computerizată pulmonară (TC) a fost

predictiv pentru anomaliile acute confirmate prin me-toda neuroimagică la pacienții cu COVID-19, care se prezentau cu manifestări neurologice [26]. Într-o anali-ză retrospectivă, se menționează că istoricul neurologic anterior nu a fost sugestiv pentru afectarea mortalității, în timp ce noile manifestări neurologice apărute au fost apreciați ca predictorii de deces [27].

Importanța monitorizării copiilor cu infecția SARS-CoV-2 este evidențiată în continuare de dovezile recent obținute, precum că infecția femeilor însărcinate poate avea un impact negativ relevant asupra nou-născuților [28,29]. Infecțiile materne cu SARS-CoV-2 în timpul ce-lui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină au fost frecvent asociate cu un risc crescut de complicații obs-tetricale care duc la naștere prematură, greutate mică la naștere și mai multe boli neonatale, inclusiv sindromul de detresă respiratorie și hiperbilirubinemie [29]. Deoarece toate aceste afecțiuni pot contribui la manifestări ne-urologice acute și pe termen lung, implicațiile SARS-CoV-2 ca și cauză a problemelor neurologice la copii sunt semnificativ importante.

Deși studiile din domeniu relatează că în infecția cu SARS-CoV-2 la copii predomină manifestările neurologi-ce nespecifice, în studiul realizat de noi sugerăm că acești copii sunt expuși unui mare risc de a dezvolta manifestări neurologice specifice, cele mai frecvente fiind encefalopa-tia toxic-infecțioasă și convulsiile.

Concluzii. Infecția cu SARS-CoV-2 afectează predomi-nant sistemul respirator, însă poate implica și sistemul nervos prin diferite mecanisme. Manifestările neurologi-ce la copii în cadrul acestei infecții se pot exprima prin simptome ușoare, cum este cefaleea, mialgia, anosmie și ageuzia, până la complicații severe, cum sunt convul-siile, encefalopatia, ischemia/hemoragia cerebrală, sau decesul. Deși majoritatea studiilor au demonstrat predo-minarea manifestărilor neurologice nespecifice, rezulta-tele obținute în studiul prospectiv (date preliminare) re-alizat de noi sugerează despre faptul că copiii cu infecția SARS-CoV-2 sunt expuși frecvent riscului de a dezvolta manifestări neurologice specifice precum encefalopatia toxic-infecțioasă, convulsiile și alte complicații severe, care se întâlnesc mai rar (tromboza sinusurilor venoase, polineuropatia Guillain-Barre, encefalita, AVCI). Astfel, cercetările despre spectrul larg de manifestări clinice și complicații neurologice ale infecției cu SARS-CoV-2 la vârsta pediatrică trebuie actualizate în mod constant pen-tru a ajuta la gestionarea corectă a acestora. Sunt necesare studii viitoare pe loturi mari de pacienți pentru a înțelege mai bine mecanismele care stau la baza afectării neurolo-gice severe asociată cu SARS-CoV-2 la copii.

Bibliografie:

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., et al. Neurological associations of COVID-19. *In: Lancet Neurol.* 2020; 19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20).
2. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and neurological manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *In: JAMA Neurol.* 2020; 77(8):1018–1027. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
3. Korálnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: a global threat to the nervous system. *In: Ann. Neurol.* 2020; 88(1):1–11. Doi: 10.1002/ana.25807.
4. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N., et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *In: Neurol. Science.* 2020; 41(12):3437–3470. doi: 10.1007/s10072-020-04801-y.
5. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *In: Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
6. Ng. Kee Kwong K.C., Mehta P.R., Shukla G., Mehta A.R. COVID-19, SARS, and MERS: a neurological perspective. *In: J. Clin. Neurosci.* 2020; 77:13–16. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.124.
7. Fink EL, Robertson CL., Wainwright MS. Prevalence and risk factors of neurologic manifestations in hospitalized children diagnosed with acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *In: Journal of Pediatric Neurology.* 2022, 128:33–44. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.010.
8. LaRovere KL., Riggs BJ., Poussaint TY. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *In: JAMA Neurology.* 2021, 78(5): 536–547. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
9. Ray STJ., Abdel-Mannan O., Sa M. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *In: The Lancet Child and Adolescent Health.* 2021, 5(9): 631–641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0.
10. Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat, Pragnya Panda, Vivekanand Natarajan. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *In: Journal of Tropical Pediatrics.* 2020, 00, 1–11. doi: 10.1093/tropej/fmaa070.
11. Panda PK, Sharawat IK. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) and children: pediatric neurologist's perspective. *In: Indian Journal of Pediatrics.* 2020, 87:556–7.
12. Ahmad I., Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *In: Journal of Clinical Neuroscience.* 2020, 77:8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017.
13. Stephen T. J. Ray, Omar Abdel-Mannan, Mario Sa, Charlotte Fuller, Greta K Wood. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children and adolescents in the UK. *In: The Lancet Journal Child and Adolescent Health.* 2021, 5:631–41. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00193-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00193-0).
14. L.Siracusa, A. Cascio, S.Giordano [et.al] Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *In: Italian Journal of Pediatrics.* 2021, 47(1):123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.
15. Bogdan Pavel, Ruxandra Moroti, Ana Spataru, Mihaela Roxana Popescu et.al. Neurological Manifestations of SARS-CoV2 Infection: A Narrative Review. *In: Brain Sci.* 2022, 12(11), 1531; <https://doi.org/10.3390/brainsci12111531>.
16. Duvernoy, H.M.; Risold, P.-Y. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *In: Brain Res. Rev.* 2007, 56, 119–147.
17. Baig, A.M.; Sanders, E.C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *In: J. Med. Virol.* 2020, 92, 1845–1857.
18. Li, Z.; Liu, T.; Yang, N.; Han, D.; Mi, X.; Li, Y.; Liu, K.; Vuylsteke, A.; Xiang, H.; Guo, X. Neurological manifestations of patients with COVID-19: Potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *In: Front Med.* 2020, 14, 533–541.
19. Jarius, S.; Pache, F.; Körtvelyessy, P.; Jelčić, I.; Stettner, M.; Franciotta, D.; Keller, E.; Neumann, B.; Ringelstein, M.; Senel, M.; et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: A multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *In: J. Neuroinflammation.* 2022, 19.
20. Manca, R.; De Marco, M.; Ince, P.G.; Venneri, A. Heterogeneity in Regional Damage Detected by Neuroimaging and Neuropathological Studies in Older Adults with COVID-19: A Cognitive-Neuroscience Systematic Review to Inform the Long-Term Impact of the Virus on Neurocognitive Trajectories. *In: Front. Aging Neurosci.* 2021, 13, 646908.
21. Verkhatsky, A.; Li, Q.; Melino, S.; Melino, G.; Shi, Y. Can COVID-19 pandemic boost the epidemic of neurodegenerative diseases. *In: Biol. Direct.* 2020, 15, 28.
22. Østergaard, L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue

hypoxia and inflammation. *In: Physiol. Rep.* 2021, 9, e14726.

23. Steardo, L., Jr.; Steardo, L.; Verkhatsky, A.; Scuderi, C. Post-COVID-19 neuropsychiatric syndrome: Is maladaptive glial recovery to blame. *In: Acta Physiol.* 2021, 233, e13717.

24. Severo Bem Junior L, do Rego Aquino PL, Nunes Rabelo N, do Rego Aquino MA, Veiga Silva AC, Ferreira Valenca Mota R de C, et al. SARS-CoV-2 and nervous system - neurological manifestations in patients with COVID-19: a systematic review. *In: J Neurol Res.* (2020) 10:113–21. doi: 10.14740/jnr602.

25. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *In: PLoS ONE.* 2021, 16:e0247433. doi: 10.1371/journal.pone.0247433.

26. A, Ramos A, Bargalló N, Gaskill M, Kapur S, Saba L, et al. Brain and lung imaging correlation in patients with COVID-19: could the severity of lung disease reflect the prevalence of acute abnormalities on neuroimaging. A global multicenter observational study. *In: Am J Neuroradiol.* 2021, 42:1008–16. doi: 10.3174/ajnr.A7072.

27. Salahuddin H, Afreen E, Sheikh IS, Lateef S, Dawod G, Daboul J, et al. Neurological predictors of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *In: Front Neurol.* 2020, 11:585944. doi: 10.3389/fneur.2020.585944.

28. Rutkai I, Mayer MG, Hellmers LM, Ning B, Huang Z, Monjure CJ, et al. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. *In: Nat Commun.* 2022, 13:1745. doi: 10.1038/s41467-022-29440-z.

29. Ambade V, Ambade S. SARS-CoV-2 infecting endothelial cells, biochemical alterations, autopsy findings and outcomes in COVID-19, suggest the role of hypoxia-inducible factor-1. *In: J Med Biochem.* 2022, 41:14–20. doi: 10.5937/jomb0-30659.

© HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂCLÎI CORNELIA^{1,2}, ANTOHI ANA², LUPU VICTORIA², LUPUȘOR NADEJDA¹,
GRÎU CORINA¹, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, TIHAI OLGA^{1,2},
CAPESTRU ELENA¹, SPRINCEAN MARIANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ALE SINDROMULUI GUILLAIN-BARRÉ LA COPII

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova,

³ Centrul Național de Epileptologie

REZUMAT

Cuvinte cheie: sindromul Guillain-Barré – SGB, polineuropatie inflamatorie acută demielinizantă – PIAD

Introducere. Poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) sau sindromul Guillain-Barré (GBS) este una dintre cele mai frecvente cauze ale paraliziei flasce la copii de geneză imun-mediată, reprezentând o urgență pediatrică majoră. Incidența anuală globală a GBS este de 1-2/100.000, în mediu 1,4/100.000 cazuri pe an, iar vârstele cele mai afectate sunt cele cuprinse între 1 și 5 ani de viață. Simptomele clinice debutează în decursul a 7 - 14 zile după o infecție suportată anterior. Pe lângă paraliziiile membrilor, deseori în proces se implică și nervii cranieni, determinând o evoluție severă a bolii. În aproape 40% din cazuri se poate asocia paralizia mușchilor respiratorii și, în 20% – disautonomia, ce agravează prognosticul. Caracteristicile clinice ale GBS sunt variate în funcție de tipul bolii și vârsta copilului, dar și de țara de proveniență. **Scopul studiului:** cercetarea particularităților clinico-paraclinice în GBS la copiii internați în clinica de Neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), Chișinău, Republica Moldova. **Material și metode.** Au fost evaluate fișele medicale ale 38 copii (băieți – 23, fete – 15), cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, internați pe perioada ianuarie 2011 – decembrie 2021 în clinica Neurologie a IMSP IMC, care au prezentat paralizii periferice. Toți pacienții au beneficiat de examen clinic general și neurologic, teste biochimice, bacteriologice, virusologice și imunologice, puncție lombară cu examenul lichidului cefalorahidian (LCR), examen neurofiziologic (EMG) și neuroimagic (RMN cerebrală și medulară, în funcție de indicații). **Rezultate.** În majoritatea cazurilor la copii au fost prezente antecedente ale unei infecții respiratorii sau gastrointestinale cu 1 - 3 săptămâni înainte de apariția manifestărilor neurologice propriu zise. Durerea musculară a fost unul dintre cele mai frecvente simptome la debutul bolii, urmată de paralizii. Printre alte simptome frecvent întâlnite au fost și cele autonome. Prin examenul LCR s-a relevat o disociere albumino-citologică în 84% din cazuri. Examenul EMG a prezentat o viteză de conducere nervoasă încetinită, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută (100%). Formele clinice ale GBS confirmate au fost: polineuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) – 33 (86,8%) cazuri; sindromul Miller-Fisher (cu triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie) – 3 (7,9%) cazuri; neuropatie axonală motor-sensorială acută – 2 (5,3%) cazuri. Diagnosticul a fost stabilit în 14 (36,8%) cazuri la debutul bolii, 17 (44,7%) cazuri – la 2-3 zile de la debut, 7 (18,4%) cazuri – peste 7-10 zile de la debutul bolii. **Concluzii.** GBS are cauze multiple, deseori infecțioase, simptome clinico-funcționale variabile caracteristice, iar diagnosticul este dificil. Investigațiile clinice, imunologice și neurofiziologice etc., sunt cruciale pentru confirmarea diagnosticului. Rezultatele neconcludente și limitate ale testelor paraclinice în faza incipientă a bolii nu exclud importanța tratamentului prompt în cazul GBS.

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC CONSIDERATIONS OF THE GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN CHILDREN

Keywords: Guillain-Barré syndrome (GBS), acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)

Introduction. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) or Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated pathology, being one of the most common causes of flaccid paralysis in children and a major pediatric emergency, with an overall annual incidence of 1 - 2/100000, in average 1.4/100000 cases per year. GBS is most common among children from 1 to 5 years old. Clinical symptomatology is develops within 7 - 14 days after a previously

infection. Often, in addition to limb paralysis, the cranial nerves are involved in the process, which causes a severe progression of the disease. Moreover, in 40% of cases the paralysis of the respiratory muscles can be associated and, in 20% of cases also the disautonomy, which aggravates the outcome. The clinical features of GBS are varied depending on the country, possibly due to geographical diversity and racial differences. Keeping in mind above facts, it is necessary to carry out a retrospective study of children with GBS registered in the Republic of Moldova (RM). *Aim of the study:* carrying out research of clinical and paraclinical features in children with GBS admitted in the Department of Neurology of the Institute of Mother and Child (ND IMC), Chisinau, Republic of Moldova. *Material and methods.* The medical records of 38 children (from which 23 were boys and 15 were girls) were evaluated, aged from 3 to 15 years, admitted to the ND IMC in a period from January 2009 to December 2018, which presented peripheral paresis, i. e., criteria for the diagnosis of GBS. All patients benefited from general and neurologic clinical examination, biochemical, bacteriological, virological and immunological tests, lumbar puncture with cerebrospinal fluid exam (CSF), as well as neurophysiological examination (electromyography, EMG) and cerebral imaging, i. e., cerebral and spinal MRI optionally. *Results.* In most cases, children had antecedents of a respiratory or gastrointestinal infection 1 - 3 weeks before the appearance of actual neurological manifestations. Muscle pain was one of the most common symptoms at the onset of the disease, followed by paralysis. Among other frequently encountered symptoms were autonomic ones. The CSF examination revealed albumin-cytological dissociation in 84% of cases. EMG examination showed slowed nerve conduction velocity, increased distal latencies, decreased motor amplitude (100%). The clinical forms of confirmed GBS were: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (PIAD) – 33 (86.8%) cases; Miller-Fisher syndrome (with of ataxia, areflexia and ophthalmoplegia) – 3 (7.9%); acute motor-sensory axonal neuropathy – 2 (5.3%) cases. The diagnosis was established in 14 (36.8%) cases at the onset of the disease, 17 (44.7%) – 2-3 days after the onset, 7 (18.4%) cases – more than 7-10 days after the onset of the disease. *Conclusions.* GBS has multiple causes, often infectious, characteristically variable clinical-functional symptoms, and diagnosis is difficult. Clinical, immunological and neurophysiological investigations, etc., are decisive for confirming the diagnosis. Inconclusive and limited results of paraclinical tests in the early phase of the disease do not exclude the importance of prompt treatment in GBS.

Introducere. Sindromul Guillain-Barré (GBS) reprezintă o patologie severă exprimată prin polineuropatie acută imun-mediată, constituind una dintre cele mai frecvente cauze ale paraliziei flasce la copii [1]. SGB reprezintă una dintre urgențele majore pediatrice întâlnite în terapia intensivă [2]. Incidența globală a GBS, variază de la țară la țară, fiind raportată în majoritate ca 1-2 cazuri [1, 3] la 100.000 populație pe an, sau în mediu 1,4/100.000 pe an [4]. Cele mai afectate vârste de GBS la copii sunt cele cuprinse între 1 și 5 ani [1]. Reacțiile inflamator-imune stau la baza acestui sindrom determinând o tulburare autoimună. SGB apare frecvent după o infecție suportată anterior cu anumiți agenți infecțioși, precum: *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirusul, Epstein-Barr virusul, *Mycoplasma pneumoniae*, virusul herpetic, etc. [1, 5, 6]. Sunt descrise diverse cauze care contribuie la apariția GBS, printre care: imunizarea, intervenția chirurgicală, trauma și transplantul de măduvă osoasă [6]. Anticorpilor care se formează ca rezultat a unei cauze declanșatoare provoacă diverse reacții încrucișate cu gangliozidele din mielină și alte componente ale fibrelor nervoase ale nervilor periferici, incluzând mielina sau axonii. Autoanticorpilor antigangliozidici care se formează sunt îndreptați împotriva propriilor țesuturi (gangliozide). Ca urmare a acestor procese, se distruge mielina, se blochează mecanismele de conducere a impulsului nervos și se dezvoltă paraliziiile flasce. Se descriu mai multe forme

clinice ale GBS, care sunt în relație directă cu celulele nervoase afectate. Perioada de apariție a simptomelor clinice, după o infecție suportată anterior, este între 7 - 14 zile [7, 8, 9]. Caracteristicile clinice ale GBS în diferite țări sunt distincte datorită diversității geografice și diferențelor rasiale [8]. Vizând aceste rezultate, am considerat necesar să efectuăm un studiu retrospectiv al pacienților pediatrici cu GBS în RM, prin analiza caracteristicilor clinice.

Scopul studiului: studierea caracteristicilor clinico-paraclinice ale GBS la copiii internați în clinica de neurologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), Chișinău, Republica Moldova.

Material și metode. Au fost evaluate fișele pacienților internați pe perioada ianuarie 2011 – decembrie 2021 în clinica neurologie pediatrică a IMSP IMC RM. Au fost analizate simptomele clinice la 38 copii (băieți – 23, fete – 15), care au îndeplinit criteriile de includere în studiu (sub 2-3 săptămâni de la suportarea unei infecții, vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani. Pacienții au fost repartizați în funcție de vârstă: 1 / 3 ani – 14 copii (36,8%); 4 / 5 ani – 13 (34,2%); 6 / 15 ani – 11 (28,9%) copii. Simptome clinice la debut: slăbiciuni sau paralizii progresive în membre; pierderea progresivă a reflexelor osteotendinoase (ROT); examenul electrofiziologic (electromiografia - EMG) pozitiv pentru neuropatie (scăderea / blocarea vitezei de conducere pe nerv, sau răspunsuri scăzute ale valurilor F). Au

fost studiate simptomele clinice predominante, cele negative: dureri neuropate (timpul când a debutat durerea, tipul și localizarea durerii), senzații de amorțeală, furnicături sau înțepături, crampe musculare, fasciculații etc.; și cele pozitive: slăbiciuni în membre, dificultăți la mers, instabilitate statică și la mers. Printre grupul de copii care se prezentau cu durere s-au clasat și cei 14 de vârstă mică (1 și 3 ani), exprimate prin simptome de agitație, plâns neîntrerupt, somn neliniștit. Durerea a fost înregistrată și la 11 din cei 13 copii de 4 / 5 ani și la 8 din cei 11 copiii de 6 / 15 ani. Antecedentele pozitive pentru suportarea unor infecții, vaccinări sau intervenții au fost sugestive pentru diagnostic, totodată, ca și primele manifestări ale bolii. Toți pacienții au fost evaluați prin examen neurologic, la fel și teste biochimice, bacteriologice, virusologice și imunologice, puncție lombară cu examenul LCR, examenul neurofiziologic (EMG) și neuroimagicistic la indicații (RMN cerebrală sau medulară). Pentru aprecierea slăbiciunii musculare se utilizează scala Medical Research Council / MRC, care permis aprecierea forței grupelor de mușchi (mimici, flexorii și extensorii ai gâtului, membrelor superioare și celor inferioare) și expresivitatea ROT.

- Scala MRC (cu gradare de la 5 la 0 puncte): (5) puncte – putere normală, (5-) – slăbiciune abia sesizabilă, (4+) – mișcare împotriva rezistenței puternice, (4) – mișcare activă împotriva rezistenței moderate, (4-) – mișcare împotriva rezistenței ușoare, (3) – mișcare activă contra gravitației, (2) – mișcare activă când gravitația este eliminată, (1) – tremur sau schiță de contracție și (0) puncte – lipsa contracțiilor)

- Expresivitatea ROT: (0) puncte – răspuns reflex absent, (1) – diminuat comparativ cu cel obișnuit, apare de obicei numai după sustragerea atenției, (2) – mai mic decât cel obișnuit, (3) – înviorat, (4) – exacerbat, include clonusurile.

- Sensibilitatea superficială și cea profundă: a fost examinată conform tehnicilor tradiționale existente în neurologie doar la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani.

- Examenul LCR (indică proteinozahie și celulozahie după prima săptămână de simptome clinice în GBS: n-a fost sugestiv în toate cazurile.

- Cercetările electrofiziologice: s-au efectuat prin examenul de stimulodectecție, completat cu potențiale evocate motorii și examenul electromiografic.

Rezultatele medicale au fost colectate din dosarul medical al pacienților înscriși în studiu și introduse într-un protocol de studiu. Am analizat datele clinico-paraclinice și tipul și eficiența tratamentului administrat. Criteriile de excludere: stare de comă cu deficit de comunicare, alte infecții ale SNC, afecțiuni hepatice, insuficiență renală.

Rezultate. Majoritatea copiilor (35) au fost confirmați cu antecedente de boală cu 1 - 3 săptămâni înainte de instalarea manifestărilor neurologice propriu zise: 18 (47,4%) copii – boală respiratorie acută, 14 (36,8%) – manifestări gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale sau diaree, 3 (7,9%) – stare febrilă neexplicată, 2 (5,3%) – au fost imunizați, 1 (2,6%) copil – traumatism. Astfel, 32 (84,2%) copii au avut debut post-infecțios, precedat de simptome ale căilor respiratorii (47,4%) și gastrointestinale (36,8%). La pacienții evaluați au fost confirmate următoarele infecții: CMV – 7 (18,4%), Covid-19 – 7 (18,7%), Epstein-Barr virus – 4 (10,5%), virusul herpes simplex – 3 (7,9%), Mycoplasma pneumoniae – 2 (5,3%), virusul varicelo-zosterian – 2 (5,3%), Campilobacter jejuni – 7 (18,4%), infecție neidentificată – 6 (15,8%).

Durerea a fost unul dintre cele mai frecvente simptome, care a precedat alte semne neurologice, anterior neuropatiei. În 5 (13,2%) cazuri durerea a apărut cu 3 zile până la debutul altor simptome de boală, la 12 (31,6%) – cu 2 zile înainte, la 13 (34,2%) – cu o zi înainte, la ceilalți 8 (21,1%) – odată cu alte simptome. Frecvent durerea sa localizat de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în picioare. La copiii mici durerea s-a exprimat prin agitație, irascibilitate și plâns cu țipete stringente și dereglări de somn. Alte simptome prezente la debut, cele autonome (tensiunea arterială fluctuantă, tahiaritmie, bradiaritmie, hipersudorație, etc.), și altele (tabelul 1).

Tabelul 1

Simpomele înregistrate la copiii cu GBS

Simptome negative	Pacienți no, (%)	Simptome pozitive	Pacienți no, (%)
Dificultăți la mers	38 (100%)	Dureri severe de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în mâini și în picioare (noaptea)	31 (81,6%)
Mers imposibil	35 (92,1%)	Senzație de amorțeală, furnicături, înțepături, ace în membre	17 (44,7%)

Slăbiciuni în mușchii membrelor inferioare, apoi și în cele superioare	37 (97,4%)	Crampe musculare	11 (28,9%)
Slăbiciuni doar în mușchii membrelor superioare	6 (15,8%)	Fasciculații în mușchii membrelor	12 (31,6%)
Slăbiciuni în mușchii mimici	4 (10,5%)	Diplopie	3 (7,9%)
Dificultăți la respirație	7 (18,4%)	Mișcări involuntare în mușchii mâinilor – atetozice	3 (7,9%)
Disfonie, dizartrie, disfagie	4 (10,5%)	Tremur în membre	4 (10,5%)
Dereglări sfincteriene	3 (7,9%)	Instabilitate	25 (65,8%)
Tulburări oculomotorii și ptoză palpebrală	3 (7,9%)	Parestezii	23 (60,5%)

Evoluție monofazică a bolii s-a înregistrat în majoritatea absolută a copiilor studiați (36 copii). Prima fază cu progresia manifestărilor clinice a durat de la câteva zile până la 4 săptămâni. Apoi a urmat faza de platou (4 – 8 săptămâni), urmată de faza de ameliorare a manifestărilor clinice (de la 6 la 12 luni). La 2 (5,3%) din cazuri s-a determinat o evoluție recurentă a bolii, după 1-2 luni de ameliorare a simptomelor. Modificări patologice ale nervilor cranieni s-au înregistrat la 4 copii din cei evaluați, care prezentau semne de afectare a nervilor. Slăbiciunile în mușchii mimici (forța musculară apreciată cu 1 și 4 puncte) au determinat afectarea nervului facial. La 2 copii a fost apreciată afectarea unilaterală a mușchilor mimici. La 4 – a fost înregistrat sindromul bulbar, exprimat prin disfonie, disfagie și disartrie și tulburări senzoriale, la 7 copii au fost depistate dificultăți de respirație, iar la 1 copil – abolirea reflexului faringian. De asemenea, la 1 copil s-a determinat ptoză palpebrală, iar la 1 – limitarea mișcărilor globilor oculari.

Motricitatea se afectează cel mai frecvent la copilul cu GBS. Printre cele mai întâlnite simptomele la cei 38 copii evaluați s-au înregistrat următoarele: slăbiciuni în membre la debutul bolii în majoritatea cazurilor și dereglări senzitive prin senzații de arsuri, de înțepături, senzație de rece în membre; dificultăți la mers și abolirea ROT, diminuarea tonusului muscular, instabilitate în poza Romberg, etc. Majoritatea copiilor au manifestat o

scădere semnificativă a forței musculare, conform scalei MRC, și diminuarea tonusului muscular (97,4%), absența sau diminuarea simetrică a ROT (97,4%). În plus, la toți copiii cu vârsta mai mare de 5 ani au fost apreciate unele tulburări ale sensibilității tactile, hipoestezii sub formă de “ciorapi” și “mănuși”. Copiii mai mici nu relatează astfel de simptome, motivul fiind că nu le puteau reda. La 27 (71,1%) copii au fost apreciate dereglări vegetative, printre care, următoarele: tahicardie, tensiune arterială fluctuantă, tahiaritmie, bradiaritmie, hipersudorație, tulburări sfincteriene.

Din tabelul 1 se vede că simptomele negative au fost depistate la majoritatea pacienților, iar cele pozitive doar la o parte din ei. Diagnosticul (GBS) a fost stabilit în 14 (36,8%) cazuri la debutul bolii, în 17 (44,7%) – la 2-3 zile de la debut, în 7 (18,4%) cazuri – peste 7-10 zile. Boala a evoluat cu dereglări motorii cu grad variat de severitate: ușor – 12 (31,6%) cazuri, moderat – 15 (39,5%), sever – 11 (28,9%) cazuri. Diagnosticul pozitiv de GBS a fost confirmat prin examenul LCR (disociere albumino-citologică – 84,2% din cazuri) și examenul EMG (încetinierea vitezei de conducere nervoasă, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută – 100% cazuri). Diagnosticul diferențial a fost efectuat cu următoarele patologii: encefalita, encefalomielita acută diseminată (EMAD), poliomieliita, tumori medulare, neuropatii iatrogene, intoxicații acute, etc. (tabel 2).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial al PIAD cu alte patologii ce evoluează cu diverse tipuri de paralizii [7]

Simptome clinice	Denumirea patologiei						
	PIAD	EMAD	Poliomielită	Encefalită	Tumori medulare	Neuropatii iatrogene	Intoxicații acute
Tipul paraliziei	Simetrică, distală, flască	Asimetrică flască	Acută, asimetrică, flască, localizare în zonele proximale	Asimetrică	Simetrică, distală, flască	Simetrică, afectează numai membrele	Simetrică
Tonusul muscular	Hipotonie generalizată	Hipotonie asimetrică	Tonus redus sau absent la membrul afectat	Hipertonie asimetrică	Hipotonie în membrele inferioare (MI)	Hipotonie generalizată	Hipotonie generalizată
Reflexele osteo-tendinoase	Total absente	Reduse/absente	Scăzute sau absente	Hiperactive asimetric	Hiperactive simetrice la MI	Scăzute spre absente	Scăzute simetrice
Sensibilitatea	Dureri musculare, fasciculații, hipoanestezii palmare și plantare	Păstrată	Dureri musculare severe, fără modificări ale sensibilității (cald-rece)	Păstrată	Dureri musculare, fasciculații în MI	Scăzută sau păstrată	Scăzută sau păstrată
Afectarea nervilor cranieni	Afectarea nervilor VII, IX, X, XI, XII	Da (+) / nu (-)	Numai în cazul implicării bulbului	(+) / (-)	(-)	(-)	(+) / (-)
LCR	Disociație albumino-citologică (la debutul bolii poate lipsi)	Aspect normal sau pleiocitoză ușoară	Inițial disociație cito-albminoasă, apoi disociație albumino-citologică	Modificări nonspecifice: pleiocitoză, proteino-rahie ușor crescută	Lipsa LCR sau poate fi disociație albumino-citologică	Normal	Normal
EMG	Viteza de conducere nervoasă încetinită, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută	Normal	Anormal: lezați neuronii coarnelor anterioare spinale	Normal	Normal/ anormal fără valoare în diagnostic	Normal / anormală	Normal

RMN cerebrală / medulară	Aspect normal	Focare multiple difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale +/- modificări difuze intramedulare	Leziuni hiperintense în regimul T2-ponderat de cercetare în coarnele medulare anterioare	Evidențierea gradului de inflamare a creierului	Evidențierea unei formațiuni de volum la nivelul coloanei vertebrale	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice
---------------------------------	---------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	----------------------------	----------------------------

Pacienții studiați au prezentat următoarele forme clinice ale GBS: PIAD – 33 (86,8%) cazuri; sindromul Miller-Fisher (cu triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie) – 3 (7,9%); neuropatie axonală motor-sensorială acută – 2 (5,3%) cazuri. O parte din pacienți au primit tratament prin plasmofereză (PE: 4-5 x PE (2-2,5 litri la procedură) (47,4%), alții prin administrarea imunoglobulinei intravenos (IVIG: 0,4 g/kg - 5 zile (sau 1 g/kg pentru 2 zile), (52,6%). S-a constatat, evoluția bolii fără recidive cu ameliorare clinică totală și parțial-totală – 36 (94,7%) cazuri, recurența bolii după 1-2 luni de la ameliorarea simptomelor – 2 copii.

Formele clinice ale GBS confirmate au fost: polineuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) – 33 (86,8%) cazuri; sindromul Miller-Fisher (cu triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie) – 3 (7,9%); neuropatie axonală motor-sensorială acută – 2 (5,3%) cazuri.

Discuții. În materialul prezentat în această lucrare am revizuit manifestările clinice la pacienți pediatrici cu GBS, care au fost internați pe parcurs de 10 ani în clinica neurologie a IMSP IMC din RM. În studiu s-a constatat că GBS s-a întâlnit cu o frecvență crescută la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani (71%), cu predilecție la copii între 1 și 3 ani, iar băieții au fost mai afectați (60,5%) decât fetițele, cu raportul băieții / fetițe, B:F – 1,5:1. Datele obținute corespund cu datele unor studii din literatura de specialitate [1, 8]. Totodată, unele studii au raportat o rată mai mare a GBS la copiii cu vârsta sub 5 ani [1, 10, 11], în timp ce alții au raportat o rată mai mare la copiii cu vârstele între 5 și 10 ani [1, 12, 13]. Studiile desemnează că cauzele GBS sunt frecvent determinate de *infecții virale*: Citomegalovirus (CMV) – 13%, Epstein Bar Virus (EBV) – 10%, Hepatita E – 5%, Virusul Zyka (rata nu se cunoaște), infecția HIV, Varicela-zoster, rușeola, gripa; *infecții bacteriene*: Campylobacter jejuni (32%), Myoplasma pneumoniae (5%), Lădălia Lyme (rata nu se cunoaște); *alte evenimente*: imunizarea, chirurgie, anestezie epidurală, boala Hodgkin, trauma și transplantul de măduvă

osoasă [1, 8, 11, 13, 14]. La fel, sunt descrise asocieri între GBS și alte infecții, printre care se citează pneumococul [14], în unele cazuri infecția nu este determinată [15], în altele, sunt descrise infecțiile parazitare [16]. Pacienții vor fi expuși unor dintre cauzele citate, după ce se dezvoltă anticorpii antigangliozidici care declanșează GBS [1, 7, 11, 14, 15].

Rezultatele asupra cazurilor cu GBS relevă că copiii de vârstă mică sunt mai vulnerabili și mai predispuși să facă diverse infecții respiratorii și gastrointestinale, care ulterior sunt responsabile de acest sindrom, implicându-se în patogeneza bolii, pe de o parte. Alt aspect al problemei poate fi lămurit prin faptul că, copiii de vârstă mică au unele particularități de vârstă, determinate de imaturitatea structurilor nervoase și intensitatea crescută a proceselor de mielinizare, fapt ce contribuie la sensibilitatea mai crescută a mielinei către demielinizare, la acest grup de vârstă [12].

Printre simptomele clinice din cadrul GBS, cităm: (1) slăbiciunea musculară la nivelul membrelor inferioare, ducând la incapacitatea funcțională sau chiar la paralizie; (2) furnicături, senzație de amorțeală și senzație de ace în picioare și în mâini; (3) dureri severe, de etiologie nervoasă, mai ales noaptea; (4) tulburări de respirație, în cazul în care slăbiciunea musculară sau paralizia afectează mușchii implicați în respirație; (5) afectarea mușchilor faciali, inclusiv cei implicați în vorbire, masticăție sau deglutiție; (6) tulburări de vedere; (7) afectarea controlului intestinului sau vezicii urinare; (8) ritm cardiac anormal; (9) tensiune arterială anormală [1, 2, 3, 7, 8]. S-a constatat că durerea a fost o plângere mai frecventă la copii, la fel și disfuncția bulbară, iar severitatea bolii, cât și manifestările clinice au fost comparabile cu cele ale adulților. Însă, disfuncția autonomă a fost semnificativ mai mare la copiii cu GBS, servind ca predictor pentru ventilația mecanică [8]. Cele mai frecvente manifestări clinice la pacienții cu GBS au fost slăbiciunile la nivelul membrelor inferioare, durerea neuropatică și abolirea reflexelor tendoanoase [1,

7, 8]. Un caz sever al GBS a fost raportat la un băiat de 13 ani cu o infecție pneumococică, care s-a prezentat cu hipoactivitate și incapacitatea de a-și simți propriul corp, a dezvoltat șoc septic cu sindromul de detresă respiratorie acută, ulterior fiind diagnosticat cu GBS [14]. Un alt studiu accentuează importanța durerii de șold, care ar putea reprezenta plângerea inițială a unui GBS. Importanța recunoașterii unui astfel de simptom este semnificativ

pentru GBS, chiar și atunci când toate rezultatele clinice și de laborator indică o afecțiune benignă, pentru a evita unele consecințe potențial catastrofale ale unor condiții mai severe [19].

Diagnosticul GBS poate fi stabilit în baza criteriilor elaborate de Asbury A.K. et al. în 1978, modificate în 1990 [20] (tab. 3).

Tabelul 3

Criteriile diagnostice ale Sindromului Guillain-Barré (SGB)

Nr. d/o	Manifestări clinice
	Manifestări obligatorii pentru stabilirea diagnosticului
1	Slăbiciuni progresive, pareze periferice, bilaterale, simetrice
2	Abolirea ROT
	Manifestări elocvente (de suport) pentru diagnostic
1	Cursul monofazic și timpul dintre debut-progresie 12 ore – 28 zile (până la 4 săptămâni)
2	Simetrie relativă a simptomelor și semnelor
3	Simptome și semne sensoriale ușor-moderat exprimate
4	Implicarea nervilor cranieni, cu predilecție la slăbiciune bifacială
5	Recuperare cu începere la 2-4 săptămâni după apogeul maladiei
6	Disfuncție vegetativă
7	Absența febrei în debutul maladiei
8	Nivelul proteinei în LCR, valori > / normale (la debut)
9	Numărul celulelor mononucleare în LCR <50 / μl
10	Concluziile EMG compatibile cu GBS
	Manifestări care induc dubii în diagnostic
1	Asimetrie evidentă, persistentă în membre
2	Disfuncție sfincteriană persistentă
3	Prezența tulburărilor sfincteriene la debut
4	Nivel de tulburare a sensibilității
5	Numărul celulelor mononucleare în LCR >50 / μl
6	Prezența leucocitelor polimorfonucleare în LCR
	Manifestări care exclud diagnosticul
1	Absența diagnosticului alternativ identificat pentru slăbiciuni
2	Diagnosticul unei neuropatii toxice, porfiriei, poliomielitei sau paraliziei isterice
3	Diferie recentă
3	Sindrom pur sensorial

(după Asbury & Cornblath, Ann Neurol 1990)

Cu scop de diagnosticare a GBS se vor lua în considerație mai multe simptome pe ambele părți ale corpului, precum și rapiditatea apariției simptomelor (de obicei, debutul este brusc, distal, relativ simetric al paresteziilor, rapid urmat de slăbiciuni progresive în membre), la fel, dacă există abolirea sau pierderea reflexelor pe membrele inferioare și superioare. Progresia bolii este rapidă, sub 50% din cazuri ajungând la un minim clinic timp de 2 săptămâni și peste 90% – până la 4 săptămâni. Criteriile actuale de diagnostic includ <4 săptămâni de progresie până la minimul clinic. Aproximativ 80%-90% dintre pacienții cu GBS devin nonambulatori pe parcursul bolii [15]. Sunt descrise mai multe variante ale GBS [15], printre care și cele descrise în studiul nostru.

Este vizibil faptul că simptomele relaționează cu varianta clinică a bolii. Important, că la examenul neurologic se apreciază slăbiciuni distale și adesea proximale, relativ simetrice, uneoriacompaniate de disfuncții sensoriale (adesea normale în faza timpurie a bolii). În unele cazuri, la debutul bolii, pot fi prezente anomalii asimetrice ale mușchilor [21]. În alte cazuri, pot fi prezente disfuncții autonome de tipul dereglării respiratorii, tahicardie, aritmii, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, dismotilitate gastro-intestinală care pot prezenta pericol pentru viață. Aceste complicații apar între 27% și 55%, cu frecvență crescută în forma demielinizantă comparativ cu cea axonală [15, 22].

Important este că diagnosticul GBS în faza timpurie poate fi dificil și deseori se bazează pe simptomele clinice incipiente: slăbiciunea progresivă la nivelul extremităților inferioare și superioare, de comun cu areflexia, care se instalează în decurs de 4 săptămâni. Totodată, în faza incipientă a GBS, analiza LCR (proteinorahie – inițial la 50% din cazuri) și testarea EMG, pot fi normale. Din aceste considerente, pentru confirmarea diagnosticului, clinicianul trebuie să se bazeze pe istoricul bolii și rezultatele examenului clinic, deoarece proteinorahia va fi prezentă la 90%, doar la apogeul bolii. Tratamentului corect al GBS este de importanță majoră pentru salvarea pacientului [15, 21].

Autorii unui studiu menționează că anomaliile examenelor de conducere ale nervilor în fazele timpurii ale bolii nu sunt bine exprimate și accentuează importanța descoperirii unor modificări neurofiziologice timpurii la pacienții cu GBS. Ei au vizualizat că, parametrii cei mai modificați la debutul GBS au fost valorile F, iar proporția lor crește în relație directă cu numărul de zile după debut. Blocurile de conducere au fost observate preferențial în membrele superioare, în aproximativ o treime din cazuri [19]. Alți autori, care au cercetat aspectele EMG în GBS confirmă că, nervii motori au fost mai afectați decât cei senzoriali

în stadiul incipient. Rata anormală a parametrilor EMG a fost mai frecvent observată în nervul ulnar și peroneal decât în cel median și tibial, deaceia se sugerează efectuarea unui examen neurofiziologic cât mai curând posibil la pacienții cu GBS suspectați, în special cu privire la inspecția multiplă a nervilor ulnari și peroneali [23, 24].

Sunt descrise *semne de alarmă* care generează alte posibilități de diagnostic: febră la debut; disfuncție pulmonară severă cu slăbiciuni limitate la debut; semne sensoriale severe cu slăbiciuni limitate la debut; disfuncții vezicale sau intestinale persistente sau disfuncții vezicale sau intestinale la debut; nivelul senzorial afectat; slăbiciuni marcate persistente asimetrice; creșterea nivelului de celule mononucleare în LCR; prezența polimorfonuclearelor în LCR [15]. În astfel de cazuri trebuie excluse unele boli infecțioase cu afectarea SNC, printre care: HIV, infecția cu CMV, boala Lyme, sarcoidoza, etc., dar și alte boli noninfecțioase, cum este poliradiculoneuropatia carcinomatoasă sau limfomatoză, la fel și deficiența de dehidrogenază acil-CoA (MADD), care a arătat o mare eterogenitate clinică cu GBS (pacienții au prezentat slăbiciuni acute în membre, areflexie și tulburări senzoriale, dar rezultatele electrofiziologice și ale LCR au fost insuficiente), reprezentând o provocare pentru acest diagnostic [25]. Totodată, rezultatele imagistice prin RMN pot oferi un suport esențial pentru diagnosticul diferențial al GBS cu alte patologii și pentru intervenția timpurie.

Unul din studiile retrospective a investigat predictorii prognosticului la pacienții cu GBS, prin evaluarea nivelurilor plasmatic de sodiu, albumină și nivelul de proteine în LCR. S-a sugerat că scăderea nivelului de albumină și sodiu în plasmă și creșterea nivelului de proteine în LCR au indicat un prognostic scăzut la pacienții cu GBS. Nivelurile crescute de limfocite și ale proteinei C-reactive, la fel, au indicat un prognostic mai rău la sfârșitul primei luni [26, 27]. În acest context, este necesar ca inițierea tratamentului imunologic în timp util să se facă odată cu diagnosticarea timpurie, ceea ce se poate solda cu un prognostic favorabil pentru pacient [21, 28].

Sindromul Guillain-Barré a fost asociat recent cu infecția cu SARS-CoV-2 la copii. Au fost raportate mai multe cazuri ale copiilor care au dezvoltat sindromul Guillain-Barré în cursul sindromului inflamator multisistem (MIS-C) legat de COVID-19. Diagnosticul de GBS a fost stabilit pe baza asocierii slăbiciunii progresive, relativ simetrice, cu reflexele miotatice absente, iar electroneuromiografia a evidențiat poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie acută. Totodată, pacienții au îndeplinit toate criteriile OMS pentru MIS-C: au prezentat febră care a durat mai mult de 3 zile, diaree și probleme cardiace asociate cu markeri inflamatori crescuți și prezența

anticorpilor împotriva SARS-CoV-2. Această infecție ar putea fi responsabilă pentru multe manifestări neurologice, care pot fi împărțite în 3 tipuri diferite, legate de mecanismul fiziopatologic presupus: implicarea neurologică în timpul COVID-19 acut; implicarea neurologică care apare după recuperarea din COVID-19 și implicarea neurologică în timpul MIS-C. GBS în SARS-CoV-2 poate apare prin două mecanisme: infecția virală directă a sistemului nervos prin receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 și leziuni inflamatorii mediate de eliberarea de citokine [29, 30].

Unul din studii subliniază importanța de a avea un grad ridicat de suspiciune de GBS asociat cu COVID-19 chiar și în cazurile cu un PCR negativ. În astfel de cazuri, tratamentul prompt este asociat cu un rezultat bun. Rezultatele revizuirii cazurilor de GBS post-COVID-19 și cel clasic sunt similare în prezentarea sa clinică, iar rezultatele evolutive sunt identice [31]. În studiul nostru am constatat cazuri de GBS la pacienții cu SARS-CoV-2.

Astfel, au fost observate mai multe cauze, inclusiv infecțioase, care generează complicații neurologice în cursul unei infecții sau se conectează cu o posibilă reacție imunologică la virus determinând GBS. Pacienții cu GBS au o probabilitate semnificativă de dizabilitate reziduală și ar fi cei mai predispuși la studii terapeutice ulterioare [29].

Concluzii. GBS este o paralizie acută flască care poate fi comună mai multor patologii, diagnosticul cărora poate fi dificil. Cauzele GBS sunt variabile, deseori infecțioase, iar simptomele clinico-funcționale sunt caracteristice. Diagnosticul în faza timpurie deseori se bazează pe istoricul bolii și rezultatele examenului clinic notabil pentru slăbiciune progresivă în membre cu areflexie, în timp ce modificările LCR și EMG pot fi normale. Confirmarea diagnosticului necesită efectuarea investigațiilor suplimentare imunologice, neurofiziologice, neuroimagistice, etc. Limitările diagnostice ale testelor auxiliare în faza incipientă nu exclud importanța tratamentului prompt al GBS. Este indicată terapia cu imunoglobuline intravenos (IVIG), o metodă de eficiență crescută care va ameliora deficitul neurologic la majoritatea pacienților.

Bibliografie

1. Nasiri Jafar, Ghazavi Mohamadreza, Yaghini Omid, Chaldavi Mohamad. Clinical Features and Outcome of Guillain-Barré Syndrome in Children. *In: Iran J Child Neurol.* 2018; 12(2): 49–57.
2. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *In: N Engl J Med.* 2012; 366(24):2294–304.
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré

syndrome: a systematic review and meta-analysis. *In: Neuroepidemiology.* 2011; 36(2):123–33.

4. Winer. J. B. An Update in Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmune Diseases*, January 2014.

5. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barré syndrome. *In: Prim Care.* 2015; 42(2):189–93.

6. Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome - challenges and needs. *In: Int J Neurosci.* 2015; 125(4):235–40.

7. Hadjiu S.; Revenco N.; Calciu C., Lupusor N. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. *În: Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România.* 2014, 17(3), 61-73. ISSN 2068-8040.

8. [Xiujuan Wu](#), [Donghui Shen](#), [Ting Li](#), et al. Distinct Clinical Characteristics of Pediatric Guillain-Barré Syndrome: A Comparative Study between Children and Adults in Northeast China. *In: PLoS One.* 2016; 11(3): e0151611.

9. Sarada C, Tharakan JK, Nair M. Guillain-Barré syndrome. A prospective clinical study in 25 children and comparison with adults. *In: Ann Trop Paediatr.* 1994; 14: 281–6.

10. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barre syndrome. *In: Ann Neurol.* 1990; 27 Suppl:S21–4.

11. Koul R, Al-Futaisi A, Chacko A, et al. Clinical Characteristics of Childhood Guillain-Barré Syndrome. *In: Oman Med J.* 2008; 23(3):158–61.

12. Molinero MR, Varson D, Holden KR, Sladky JT, Molina IB, Cleaves F. Epidemiology of childhood Guillain-Barre Syndrome as a Cause of Acute Flaccid Paralysis in Honduras: 1989-1999. *In: J Child Neurol.* 2003; 18:741–747.

13. Kumar M, Aroor S, Mundkur S, Kumar S. Guillain-barré syndrome: a clinical study of twenty children. *In: J Clin Diagn Res.* 2015; 9(1):SC09–12.

14. Hassan El Khatib, Amal Naous, Soha Ghanem, et al. Case report: Guillain-Barre syndrome with pneumococcus – A new association in pediatrics. *In: IDCases.* 2018; 11: 36–38.

15. Meena [AK](#), Khadilkar [SV](#), Murthy [JMK](#). Treatment guidelines for Guillain-Barré Syndrome. *In: Ann Indian Acad Neurol.* 2011; 14(Suppl1): S73–S81.

16. [Yang CW](#), [Gao F](#), [Xia ZZ](#). Guillain-Barré Syndrome in a Boy With Lung Fluke Infection: Case Report and Literature Review. *In: J Child Neurol.* 2015; 30(9):1208-10.

17. <https://www.theguardian.com/lifeandstyle/1999/mar/02/healthandwellbeing.health5>

18. Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, Fayet G, Leclair-Visonneau L, Ollivier Y, Nguyen The Tich S,

Pereon Y. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. *In: Muscle Nerve*. 2013; 48(2):247–51.

19. [Neocleous C](#), [Diakolios K](#), [Adramerina A](#), et al. Guillain-Barré Syndrome presenting as unilateral hip pain in a child. *In: Acta Med Acad*. 2015; 44(2):191-7.

20. Ashbury A. D., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *In: Ann Neurol*. 1990, 27(suppl.): S21-s24.

21. [Sharma K](#), [Tengsupakul S](#), [Sanchez O](#), et al. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *In: SAGE Open Med Case Rep*. 2019; 7:2050313X19838750.

22. Taly AB, Arunodaya GR, Rao S. Sympathetic skin response in Guillain–Barré syndrome. *In: Clin Auton Res*. 1995; 5:215–20.

23. [Luigetti M](#), [Servidei S](#), [Modoni A](#), et al. Admission neurophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome: A single-center experience. *In: Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 135:6

24. [Donofrio PD](#). Guillain-Barré Syndrome. *In: Continuum (Minneap Minn)*. 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-1309.

25. [Hong D](#), [Yu Y](#), [Wang Y](#), [Xu Y](#), [Zhang J](#). Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report. *In: BMC Neurol*. 2018; 18(1):219.

26. [Tunç A](#). Early predictors of functional disability in Guillain-Barré Syndrome. *In: Acta Neurol Belg*. 2019.

27. [Ethemoglu O](#), [Calik M](#). Effect of serum inflammatory markers on the prognosis of adult and pediatric patients with Guillain-Barré syndrome. *In: Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:1255-1260.

28. [Wen HJ](#). Acute bilateral vision deficit as the initial symptom in Guillain-Barre syndrome: A case report. *In: Exp Ther Med*. 2018; 16(3):2712-2716.

29. Thy P. Nguyen; Roger S. Taylor. Guillain Barre Syndrome. *In: Last Update: July 4, 2022*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/>

30. [Maaloul Ines](#), [Jallouli Leila](#), [Gargouri Rania](#), et al. Guillain-Barré Syndrome in a Child With Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19. *In: Pediatr Infect Dis J*. 2022; 41(8): e324–e325. doi: [10.1097/INF.0000000000003577](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003577)

31. [Mira Al Jaberi](#), [Raghad Shihadat](#), [Amira Masri](#). Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome in a child: case report and review of the literature. *In: Childs Nerv Syst*. 2022; 38(10): 2011–2016. doi: [10.1007/s00381-022-05536-1](https://doi.org/10.1007/s00381-022-05536-1)

© SPRINCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹,
HALABUDENCO ELENA², LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹, FEGHIU LUDMILA^{1,3},
CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, TIHAI OLGA¹, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

ASPECTE CLINICE ȘI CITOGENETICE ÎN SINDROMUL KLINEFELTER

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Cuvinte-cheie: aspecte clinice, aspecte citogenetice, sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter (SK) este o anomalie cromozomială gonozomală cauzată de prezența unui sau mai multor cromozomi X suplimentari, de obicei, dobândiți prin non-disjuncție în timpul gametogenezei materne sau paterne. *Scopul acestei lucrări* este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic a SK în diferite faze ale vieții, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică, pentru a ajuta la realizarea unui diagnostic precoce și inițierea unor măsuri de ameliorare a dezvoltării acestora. *Material și metode.* Studiul a fost efectuat pe 31 de băieți de vârstă pediatrică diagnosticați cu SK în cadrul consultului medico-genetic al CNSRGM, într-un interval de 5 ani, 2017-2022. *Rezultate.* Cea mai frecventă formă citogenetică diagnosticată la copiii cu SK a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY (27 cazuri - 87,1%), urmată de formele cu polisomie X, pentasomia X- 49,XXXXY: 1 caz - (3,2%), 47,XXY, inv (5) - 2 cazuri (6,5%) și 47,XXY, rob (13; 14) - caz (3,2%) ș.a. Copiii examinați aveau următoarele aspecte fenotipice: retard de creștere pre/postnatal, anomalii de dezvoltare a sistemului genital, dismorfisme faciale, anomalii congenitale multiple, retard mental, hipogonadism, ginecomastie, retard mental, tulburări de comportament. *Concluzie.* Consultul medico-genetic în perioadele timpurii de dezvoltare ontogenetică și analiza citogenetică sunt utile pentru investigarea copiilor cu cu suspjecție la SK în vederea confirmării diagnosticului clinic și acordării sfatului genetic.

SUMMARY

CLINICAL AND CYTOGENETIC ASPECTS IN KLINEFELTER SYNDROME

Key-words: clinical aspects, cytogenetic aspects, Klinefelter syndrome

Klinefelter syndrome (KS) is a gonosomal chromosomal abnormality caused by the presence of one or more extra X chromosomes, usually, acquired by non-disjunction during maternal or paternal gametogenesis. *The purpose of this work* is to study the particularities of the clinical and cytogenetic polymorphism of KS in different phases of life, starting with the earliest periods of ontogenetic development, in order to help achieve an early diagnosis and initiate some measures to improve their development. *Material and methods.* The study was conducted on 31 pediatric boys diagnosed with KS during the medico-genetic consultation of the CNSRGM, in a period of 5 years, 2017-2022. *Results.* The most common cytogenetic form diagnosed in children with KS were homogeneous free trisomy 47,XXY (27 cases - 87.1%), followed by forms with polysomy X, pentasomy X- 49,XXXXY: 1 case - (3, 2%), 47,XXY, inv (5) - 2 cases (6.5%) and 47,XXY, rob (13; 14) - case (3.2%) etc. The examined children had the following phenotypic aspects: pre/postnatal growth retardation, genital system development anomalies, facial dysmorphisms, multiple congenital anomalies, mental retardation, hypogonadism, gynecomastia, mental retardation, behavioral disorders. *Conclusion.* The medico-genetic consultation in the early periods of ontogenetic development and the cytogenetic analysis are useful for the investigation of children with suspected KS in order to confirm the clinical diagnosis and provide genetic advice.

Introducere. Sindromul Klinefelter (SK) reprezintă o patologie genetică cromozomială determinată de polisomia X la bărbat, cel mai frecvent trisomia XXY, caracterizată

prin prezența suplimentară a unuia (mai rar mai multor) cromozomi X la o persoană de sex masculin. Existența acestei anomalii cromozomiale determină disgenieze

testiculară (formare anormală a gonadelor masculine) ceea ce induce un deficit de secreție al hormonilor sexuali masculini cu hipogonadism, respectiv absența producerii de spermatozoizi (azoospermie) cu infertilitate masculină [1, 13, 14].

SK reprezintă cea mai frecventă anomalie cromozomială fiind estimată la 1:500 până la 1:1.000 bărbați, dar în rândul pacienților infertili frecvența este de 5-10% printre azoospermici și 2-5% la bărbații oligozoospermici. În R. Moldova pe parcursul perioadei 2007-2016 în cadrul consultului medico-genetic de la Institutul Mamei și Copilului au fost diagnosticate 58 de cazuri de sindromul Klinefelter. Cele mai multe cazuri fiind diagnosticate în anul 2014 - 10 cazuri și 2015- 9 cazuri, urmând 2007 și 2008 câte 7 cazuri, în 2009 și 2016 - 4 cazuri în 2007 și 2013 câte 3 cazuri. Cazurile diagnosticate nu reflectă pe deplin frecvența reală a sindromului Klinefelter în populație, deoarece multe cazuri nu sunt diagnosticate, cauzele fiind multiple. O cauză fiind diversitatea polimorfismului fenotipic, lipsa adresării pacienților la medic, lipsa îndreptării pacienților de către medici la consultul medicului genetician [2, 13].

SK fiind și principala cauză genetică a azoospermiei astfel sterilitatea din SK este primară și definitivă și doar rareori la pacienții cu mozaic cromozomial fertilitatea este păstrată, existând posibilitatea apariției la descendenți [3]. În ultimii 10 ani, cunoștințele despre șansele de fertilitate ale pacienților cu SK s-au schimbat considerabil, în special în ceea ce privește posibilitatea tratamentului FIV și ICSI (fertilizare în vitro și injectare intracitoplasmică de spermatozoizi) [4, 5, 6, 13, 14].

Fenotipul clasic al SK la adulți este bine descris în manualele medicale și este ușor de recunoscut, fiind o cauză frecventă de hipogonadism și infertilitate ca rezultat al azoospermiei [7]. În perioada copilăriei, însă, SK de multe ori nu este diagnosticat datorită variabilității fenotipice sau din cauza că manifestările clinice sunt puțin exprimate și caracteristice, având forme ușoare, iar pacienții rareori prezintă acuze subiective. În plus, gradul de recunoaștere și conștientizare a SK în rândul medicilor de familie este, deseori, insuficient pentru a permite diagnosticarea acestuia.

Datele literaturii denotă că până la 65% din pacienții cu KS nu sunt niciodată diagnosticați, în timp ce 10% dintre cei afectați sunt diagnosticați prenatal și doar 25% sunt diagnosticați în prepubertate și pubertate sau la vârsta adultă [8]. Astfel, SK este adesea nedagnosticat și rareori prezis înainte de pubertate.

Scopul acestei lucrări este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic în SK, în diferite faze

ale copilăriei și adolescenței, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică, pentru a ajuta la realizarea unui diagnostic precoce și inițierea unor măsuri de ameliorare a dezvoltării acestor copii. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele *obiective*:

1. Diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu SK începând cu cele mai precoce perioade ontogenetice de dezvoltare: prenatală, neonatală, prepubertară și pubertară;
2. Identificarea diversității formelor citogenetice în SK și corelațiile acestora cu manifestările fenotipice;
3. Determinarea incidenței formelor citogenetice în sindromul Klinefelter;
4. Elaborarea algoritmului genetic pentru evaluarea pacienților cu SK în vederea optimizării metodelor de profilaxie și diagnostic genetic.

Material și metode. Studiul a constat din analiza retrospectivă și prospectivă a unui eșantion de peste 96 de băieți de vârstă pediatrică cu elemente clinice sugestive pentru sindromul Klinefelter. Selecția inițială a pacienților s-a bazat pe prezența diferitor semne evocatoare precum: anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe - hipospadias peno-scrotal, micropenis, testiculi mici, absenți bilateral, ce ar putea sugera o disgenezie gonadică, criptorhidism; băieți cu sindroame plurimalformative ce asociază hipogonadism, ginecomastie, tulburări de comportament, retard cognitiv-verbal, întârziere pubertară, talie înaltă, disproporțională, precum și nou-născuți de sex masculin cu dismorfisme craniofaciale, anomalii de dezvoltare a sistemului genital, hipospadie, criptorhidism, hernie inghinală, retard în dezvoltare, examinați în cadrul consultului medico-genetic de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM), în perioada 2017-2022.

În lotul de studiu au fost incluși 31 de copii cu sindrom Klinefelter în vârstă de până la 18 ani diagnosticați clinic și confirmați citogenetic prin cariotipare standard. Analiza citogenetică, care a inclus studiul cariotipului din culturile limfocitelor sângelui periferic, a determinat patru variante citogenetice de bază ale sindromului Klinefelter: 1. *forma clasică - aneuploidia* 47,XXY; 2. *forma mozaică* - 47,XXY/46,XY; 46,XY/48,XXX; 45,X/46,XY/47,XXY; 46,XX/46,XY/47,XXY; 47,XXY/48,XXX; 3. *variante cu linii celulare uniforme și cromozomi sexuali supranumerari* - 48,XXX; 48,XXYY, 49,XXXXY; 4. *variante cu anomalii structurale ale cromozomului X* (47,X,i(Xq)Y și 47,X,del(X)Y), etc. 5. *alte forme citogenetice* (disgenezie gonadică) - 46,XX; sindrom Klinefelter asociat cu polisomia X - 47, XXY, rob (13:14), ș. a.

În timpul consultului medico-genetic al subiecților cu suspecție la sindromul Klinefelter a fost colectată informația necesară din datele anamnestice care a permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. În baza datelor anamnestice (anamneza eredo-colaterală, obstetricală), datelor de laborator, rezultatelor testelor genetice (analiza citogenetică, cariotiparea și testul Barr) a fost stabilit diagnosticul definitiv la copiii din lotul de studiu.

Toți băieții cu suspecție la sindromul Klinefelter au fost supuși unui complex de metode de diagnostic, precum: testul Barr, cariotiparea, profilul hormonal. Astfel testul Barr informativ în prima etapă de examinare și diagnostic

a fost pozitiv în toate cazurile. Metoda citogenetică (cariotiparea) a fost aplicată folosind preparate cromozomiale de metafază ale limfocitelor sângelui periferic în conformitate cu procedura standard și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

Rezultate și discuții. Cea mai frecventă formă citogenetică diagnosticată la pacienții cu sindromul Klinefelter a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY (27 cazuri - 87,1%) în majoritatea cazurilor, urmată de formele cu polisomie X, pentasomia X- 49,XXXXY: 1 caz - 3,2%), 47,XXY, inv (5) - 2 cazuri (6,5%) și 47,XXY, rob (13; 14) - caz (3,2%) ș.a.

Tabelul 1

Distribuția cazurilor de sindrom Klinefelter diagnosticate în anii 2017 - 2022

Sindromul Klinefelter	2017	2018	2019	2020	2021	2022
47,XXY	3	5	3	4	6	6
47,XXY, inv (5)	1	1				
47,XXY, rob (13; 14)				1		
49,XXXXY		1				
Total	4	7	3	5	6	6

Băieții cu sindromul Klinefelter, forma clasică, aneuploidia 47 XXY au un fenotip clinic specific care se caracterizează în principal prin: anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe - hipospadias peno-scrotal, micropenis, testiculi mici, absenți bilateral, hipogonadism, ginecomastie bilaterală, hernie inghinală, întârziere pubertară, talie înaltă și disproporțională, precum și unele dismorfisme craniofaciale, diverse tulburări de comportament, retard cognitiv-verbal, dificultăți de adaptare psiho-socială etc.

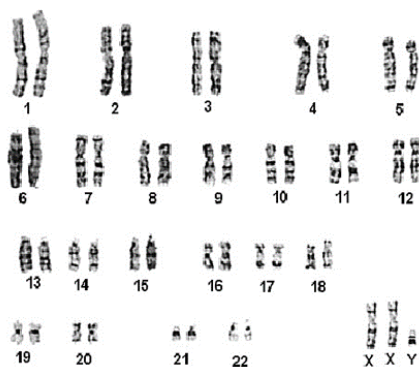


Fig. 1. Cariotip în sindromul Klinefelter, forma clasică, aneuploidia 47 XXY

Manifestări clinice în alte variante citogenetice ale sindromului Klinefelter sunt:

- Varianta 48,XXYY: retard mental moderat, statura înaltă; talie înaltă; aspect eunucoid; păr rar; ginecomastie; picioare lungi, subțiri; hipogonadism hypergonadotrop și testicule mici.
- Varianta 48,XXXYY: retard mental ușor până la moderat, tulburări de limbaj cu retard cognitiv-verbal, dezvoltarea motorie lentă, dereglări de coordonare, comportament imatur, statura normală sau înaltă, față anormală (epicant, hipertelorism, buze proeminente), hipogonadism, ginecomastie (33-50%), micropenis, infertilitate, clinodactilie și sinostoza radioulnară.
- 49, XXXYY: retard mental moderat până la sever, comportament pasiv, agresiv, dar ocazional temperament isteric, statură înaltă, trăsături faciale dismorfice, ginecomastie și hipogonadism.
- Varianta 49, XXXYY: se caracterizează prin triada clasică: retard mental moderat până la sever, sinostoza radioulnară și hipogonadism hypergonadotrop. Alte caracteristici clinice includ retard cognitiv-verbal sever, statură joasă, uneori, dismorfisme faciale (facies rotund în copilărie, hipertelorism, epicant, prognatism), gât scurt sau lat, ginecomastie (rar), malformații congenitale

de cord, anomalii scheletale (genu valgus, pes cavus, clinodactilia degetului mic), hipotonie musculară, hiperextensibilitatea articulară, anomalii ale organelor genitale, criptorhidism, testicule mici în formă de „bob de mazăre”, micropenis, infantilismul caracteristicilor sexuale secundare [10, 14].

Testul cromatinei X a fost efectuat la toți pacienții cu sindromul Klinefelter, iar rezultatele testului Barr a fost pozitiv, anormal și a relevat în majoritatea cazurilor un corpuscul Barr, mai rar (în cazul polisomiilor X) 2 sau 3 corpusculi Barr. Cazurile cu procente mici de cromatină sexuală corespund mozaicurilor cromozomiale cu o linie 46,XY.

Evaluarea datelor examenului clinico-genealogic și manifestărilor fenotipice au permis identificarea particularităților polimorfismului clinic la copii cu sindrom Klinefelter în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică: perioada prenatală, neonatală, prepubertară și pubertară.

Diagnosticarea subiecțiilor cu sindromul Klinefelter poate fi efectuată cunoscând particularitățile manifestărilor clinice în dependență de perioada de dezvoltare ontogenetică. Astfel, în perioada prenatală numai un procent mic de fetuși cu SK sunt diagnosticați prenatal, atunci când se efectuează amniocenteza din cauza vârstei materne avansate. Deoarece efectul vârstei mamei este mai slab în SK comparativ cu alte anomalii cromozomiale, cum ar fi sindromul Down, diagnosticul prenatal al SK este în principal o descoperire întâmplătoare [11, 13].

Până în prezent nu s-au găsit careva marcheri ecografici caracteristici pentru diagnosticarea prenatală prin examenul ecografic al SK, ceea ce înseamnă că nu există nici o modalitate eficientă de screening prenatal a gravidelor

decât analiza citogenetică a cariotipului fetal efectuată prin amniocenteză. S-a observat că SK poate fi diagnosticat prenatal întâmplător, în lipsa unor semne ecografice și biochimice sugestive (triplu test) pentru SK, iar frecvența lor crește odată cu vârsta maternă.

Beneficiul identificării prenatale al SK constă în principal în posibilitatea de a pregăti părinții pentru nașterea unui copil cu asemenea afecțiune și la recomandări, întreruperea sarcinii și planificarea unei sarcini ulterioare pentru nașterea unui copil sănătos. În cazul diagnosticării prenatale a SK, părinții vor avea posibilitatea de a:

1. iniția copilului bolnav de SK terapia necesară, în timp optimal și cât mai curând posibil, în vederea optimizării dezvoltării educaționale și ameliorării comportamentului și dezvoltării cognitiv-verbale.
2. promova activitatea fizică în scopul ameliorării funcției motorii.
3. monitoriza dezvoltarea pubertară conlucrând cu alți specialiști pentru tratamentul endocrinologic și neurologic.
4. planifica împreună cu un psihologul perioada optimală de a informa pacientul despre problema de sănătate pe care o are.

Cu toate acestea, unele aspecte ale diagnosticului prenatal rămân a fi controversate din cauza că circa 70% din sarcinile cu SK diagnosticate prenatal se finalizează cu întreruperea sarcinii după indicații medicale. În situațiile când diagnosticul SK nu se face prenatal se micșorează procentul diagnosticării acestuia postnatal, sau în primii 10 ani de viață. Circa 75% din persoanele de sex masculin cu SK nu vor fi diagnosticați în perioada prepubertară.

Tabelul 2

Particularitățile polimorfismului clinic în sindromul Klinefelter

Caracteristici	Nou-născut	Prepubertate	Pubertate
Greutatea mică la naștere	+/-		
Dismorfism cranio-facial	+/-	+/-	+/-
Insuficiență gonadică	+	+	+
Micropenis, testicule mici	+	+	+
Hipospadias peno-scrotal	+	+/-	+/-
Criptorhidism	+	+/-	+/-
Hernie inghinală	+	+/-	
Ginecomastie		+	+
Talie înaltă și disproporțională		+	+

Retard mental		+	+
Tulburări de comportament		+	+
Malformații congenitale de cord	+/-	+/-	+/-

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada neonatală. La naștere, nou-născuții de sex masculin rareori prezintă manifestări clinice, iar diagnosticul SK la această etapă nu este caracteristic. Cu toate acestea, unele malformații congenitale ocazional, au fost raportate ca fiind mai frecvente la SK decât la băieții sănătoși. Cele mai frecvente sunt: anomaliile de dezvoltare a organelor genitale externe, cum ar fi micropenisul, criptorhidia, hipospadias, sau alte tipuri de malformații: palatoschizisul, clinodactilia degetului mic și hernia inghinală. Unii copii pot prezenta un grad variabil de hipotonie: tonusului muscular este redus într-un procent ridicat de pacienți examinați. Depistarea acestor caracteristici fenotipice și manifestări clinice ar trebui să motiveze medicii pentru indicarea cariotipării la copii.

Particularitățile polimorfismului clinic în copilăria fragedă. Copiii cu SK au un fenotip variabil fără un anumit dismorfism cranio-facial caracteristic, de aceea ei sunt, de obicei, imposibil de distins de alți băieți cu cariotip normal. Copii cu cariotipul 47,XXY pot prezenta un hipogonadism, iar reducerea creșterii penisului în copilăria timpurie poate indica deficitul de androgeni. Dintre alte manifestări: criptorhidia, hipostadias, hernia inghinală.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada prepubertară. În perioada preșcolară și școlară copilul cu SK prezintă dificultăți de învățare, deficit cognitiv-verbal, tulburări de limbaj, dificultăți de vorbire și probleme de ortografie, citire și matematică. Adesea se observă un grad variabil de dificultăți în exprimarea sentimentelor și de socializare. În acest sens, copiii cu SK prezintă un risc mai mare de tulburări de comportament și probleme psihologice decât băieții normali de aceeași vârstă. Diagnosticarea precoce a sindromului este importantă deoarece permite identificarea rapidă a problemelor cognitive-verbale și a dificultăților comportamentale care necesită terapie de corecție individualizată și suport educațional adecvat.

Anomaliile genitale asociate în SK sunt raportate sporadic, și acestea nu sunt menționate ca acuze de bază ale afecțiunii în această perioadă. Totuși, în perioada prepubertară se constată semne ale dezvoltării pubertare întârziată sau incomplete, asociate cu o talie mai înaltă și o disproporționalitate a membrilor inferioare în raport cu trunchiul.

Diagnosticarea SK în copilărie oferă avantaje importante:

1. inițierea precoce a psiho-corecției și dezvoltării limbajului,
2. prevenirea tulburărilor de comportament și izolării sociale,
3. monitorizarea copilului și susținerea lui în perioada peripubertală;
4. o mai bună gestionare a acestor pacienți în timpul pubertății, conservarea fertilității și inițierea tratamentului de substituție androgeni înaintea apariției simptomelor de hipogonadism.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada pubertară. Debutul pubertății la băieții cu SK este, de obicei spontan și are loc la vârsta obișnuită. Cu toate acestea, începând cu adolescența, testiculele rămân a fi mici, nedezvoltate și nu ajung niciodată de dimensiunile normale. Începutul pubertății este convențional definit ca atingerea unui volum testicular de 4 ml. La subiecții cu SK volumul testicular, în general, se oprește la aproximativ 4-5 ml. Anumite modificări tubulare, cum ar fi apoptoza celulelor germinale și scleroza și hialinoza tubilor seminiferi au loc într-un stadiu intermediar de pubertate [10].

Trăsăturile fenotipice la copiii cu SK capătă un aspect eunocoid, se dezvoltă ginecomastia. Ginecomastia este cauzată de dezechilibrul între receptorii de estrogen și receptorii pentru hormonii androgeni, ceea ce duce la acțiunea excesivă a estrogenului asociată cu deficitul de androgeni sau o combinație a acestor efecte. Cu toate acestea, dezvoltarea ginecomastiei unilaterale sau bilaterale ar putea fi una dintre cele mai frecvente acuze care îi determină pe băieți și părinții lor, să consulte un medic. Datorită acestor manifestări clinice caracteristice SK în perioada pubertății poate fi mai ușor depistat.

Diagnosticul în pubertate are următoarele avantaje importante:

1. prevenirea consecințelor pe termen lung a insuficienței gonadice;
2. ameliorarea tulburărilor de comportament și dezvoltării cognitive-verbale;
3. dezvoltarea identității psihologice și sexuale;
4. prevenirea infertilității, dacă este posibil, prin crioconservare de țesut testicular la pubertate precoce și cât mai curând a probelor de material seminal ce conține un număr foarte redus de spermatozoizi.

5. prevenirea semnelor și simptomelor sindromului metabolic.

Odată cu apariția extragerii microchirurgicale de spermă (microTESE), șansele de recuperare a spermatozoizilor la pacienții cu SK sunt de 30%, 50% și 70%, oferind posibilitatea ca bărbații Klinefelter să devină tați datorită utilizării FIV cu ICSI. Vârsta este principalul factor de prognostic pentru TESE, procentul de TESE pozitiv este mai mare la bărbații mai tineri [1, 2]. Astfel, la începutul pubertății ar putea exista un interval de timp în care spermatozoizii ar putea fi detectați în ejaculat sau dacă nu cel puțin în țesutul testicular. Astfel, este important să se țină seama de aceste cunoștințe pentru o consiliere cuprinzătoare începând de la vârsta de 15 ani, pacienții cu SK ar trebui abordați prin efectuarea unui TESE urmată de crioconservarea spermatozoizilor extrași [3]. În literatura de specialitate, au fost raportate un total de 133 de nașteri

ale copiilor de la tați Klinefelter. Această procedură specifică timpuriu ar putea conduce la o mai bună acceptare a diagnosticului lor și astfel ar oferi posibilitatea de a fi curabilă infertilitatea [11, 13, 14].

Până în prezent se efectuează diverse studii și cercetări referitoare la pacienții cu SK. Deși au trecut mai bine de 55 de ani de la descoperirea patologiei, în pofida progresului pe care l-a făcut genetica medicală, datele literaturii denotă că până la 65% din pacienții cu SK nu sunt niciodată diagnosticați, în timp ce 10% dintre cei afectați sunt diagnosticați prenatal și doar 25% sunt diagnosticați în prepubertate și pubertate sau la vârsta adultă [12, 13].

Studiul realizat ne-a permis să adaptăm și să utilizăm, în cadrul consultului medico-genetic algoritmul de diagnostic al sindromului Klinefelter.

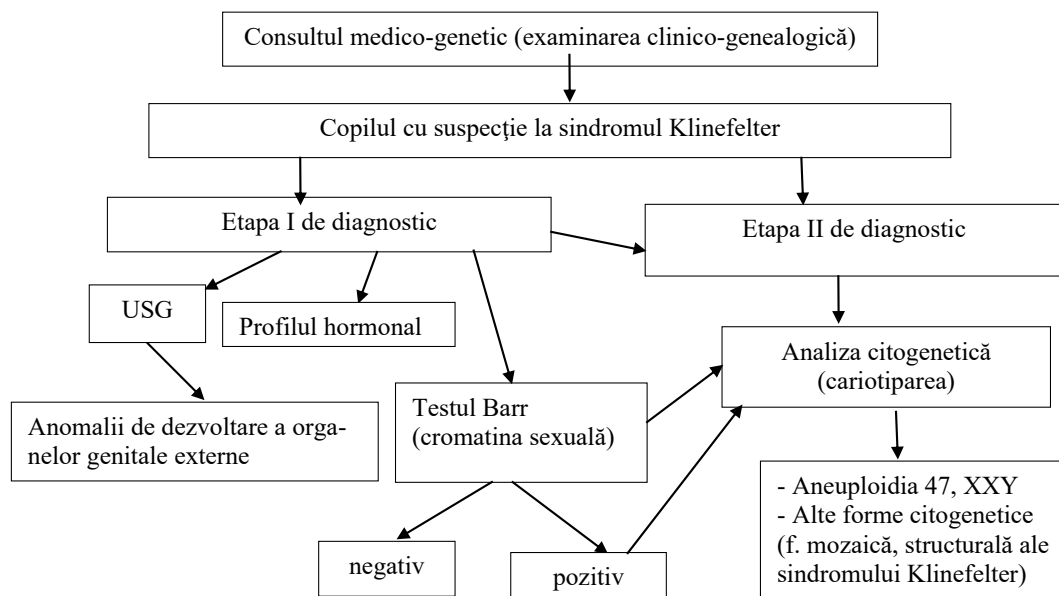


Fig. 2. Algoritmul de diagnostic genetic în sindromul Klinefelter

Etapele algoritmului prezentat au facilitat diagnosticarea copiilor cu sindromul Klinefelter care s-au adresat pentru consult medico-genetic.

Concluzii:

Particularitățile manifestărilor clinice la băieții cu sindromul Klinefelter au un fenotip variabil și sunt corelate de forma citogenetică a patologiei cromozomiale.

Cea mai frecventă formă citogenetică diagnosticată la copiii cu SK a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY (27 cazuri - 87,1%), urmată de formele cu polisomie X,

pentasomia X- 49,XXXXY: 1 caz - (3,2%), 47,XXY, inv (5) - 2 cazuri (6,5%) și 47,XXY, rob (13; 14) - caz (3,2%) ș.a.

1. Copiii examinați aveau următoarele aspecte fenotipice: retard de creștere pre/postnatal, anomalii de dezvoltare a sistemului genital, dismorfisme faciale, anomalii congenitale multiple, retard mental, hipogonadism, ginecomastie, retard mental, tulburări de comportament.

2. Consultul medico-genetic în perioadele timpurii de dezvoltare ontogenetică și analiza citogenetică sunt utile pentru investigarea copiilor cu suspjecție la SK

în vederea confirmării diagnosticului clinic și acordării sfatului genetic.

Bibliografie:

1. MORSHED-BEHBAHANI, B. et al. Infertility policy analysis: a comparative study of selected lower middle-middle- and high-income countries. In: *Globalization and Health*. 2020. Vol. 16, nr. 1, pp. 1-9. DOI 10.1186/S12992-020-00617-9/TABLES/4. ISSN:1744-8603

2. RACOVITĂ, S. Defects in spermatogenesis of men with Y chromosome microdeletions. In: *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Online. 2020. p. 290-291. [Accessed 19 noiembrie 2022]. ISBN:978-9975-151-11-5. Available from: http://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/120827

3. RACOVITA, S. et al. Development of semen quality in male partners of infertile couples in the Republic of Moldova. In: *One Health & Risk Management*. 2020. Vol. 1, nr. 1, pp. 36-41. DOI 10.38045/OHRM.2020.1.06. ISSN:2587-3466

4. DE JONGE, C., BARRATT, C.L.R. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap. In: *Andrology*. 2019. Vol. 7, nr. 6, pp. 762-768. DOI 10.1111/andr.12673. ISSN:20472927

5. RACOVITA, S., SPRINCEAN, M., MOSIN, V. Decline of semen quality among males consulted for couple infertility in the Republic of Moldova. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2022. Vol. 57, nr. 2, pp. 152-162. DOI 10.31688/ABMU.2022.57.2.04. ISSN:1584-9244

6. MIERLA, D., JARDAN, D., STOIAN, V. Chromosomal Abnormality in Men with Impaired Spermatogenesis. In: *International Journal of Fertility & Sterility*. 2014. Vol. 8, nr. 1, pp. 35. ISSN:2008-0778

7. KOVACHEVA, K. et al. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Bulgarian male with azoospermia or severe oligospermia. In: *Journal of IMAB – Annual Proceeding Scientific Papers*. 2018. Vol. 24, nr. 4, pp. 2217-2222. DOI 10.5272/JIMAB.2018244.2217. ISSN:1312-773X

8. AKBARZADEH-KHIAVI, M. et al. Karyotypic abnormalities and molecular analysis of Y chromosome microdeletion in Iranian Azeri Turkish population infertile men. In: *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020. Vol. 66, nr. 2, pp. 140-146. DOI 10.1080/19396368.2019.1682083. ISSN:1939-6376

9. RACOVITA, S. et al. Chromosomal abnormalities in men with azoospermia. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021. Vol. 64, nr. 1, pp. 50-55. DOI 10.5281/zenodo.4527139.

10. SPRINCEAN M. et al. Aspecte ale diagnosticului timpuriu și particularitățile polimorfismului clinic și

citogenetic în sindromul Klinefelter. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013. Vol. 14, nr. 5, pp. 426-433. ISSN:1857-1719

11. RACOVITĂ, S. et al. Variații cromozomiale la bărbații infertili. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020. Vol. 67, nr. 3, pp. 78-82. ISSN:1857-0011

12. RACOVITĂ, S. et al. Neurogenetic aspects in men with Klinefelter syndrome. In: *Abstract Moldovan Medical Journal*. 2021. Vol. 64, nr. Neuro congress, pp. 55.

13. RACOVITĂ, S. et al. Polimorfism clinic și variații citogenetice în infertilitatea masculină cauzată de Sindromul Klinefelter. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018. Vol. 58, nr. 1, pp. 44-48. ISSN:1857-0011.

14. RACOVITĂ S., MOȘIN V., HADJIU S., REVENCO N., SPRINCEAN M. Clinical and cytogenetic polymorphism in Klinefelter Syndrome. *Russian Pediatric Journal: Rusia*, 2022, p. 368. eISSN: 2687-0843

© VLADIMIR IACOMI¹, NINEL REVENCO¹, ANGELA CRACEA¹,
RODICA EREMCIUC¹, SILVIA FOCA², LIVIA BOGONOVSCI¹

DETERMINANTELE GENETICE ÎN APRECIEREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

¹IP USMF ”Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

Cuvinte-cheie: determinante genetice, tratament, artrita juvenilă idiopatică

Studiile genetice sunt decisive pentru stabilirea și înțelegerea patogeniei artritei juvenile idiopatice (AJI), elaborarea opțiunilor noi de tratament. Totuși, un număr mare de studii s-au concentrat asupra unor rezultate mult mai specifice, des legate de evoluția maladiei sau răspunsul la tratament. Această știință, farmacogenomica, deduce cunoștințele despre variabilitatea genetică individuală care poate corija etapizarea tratamentului și evaluarea riscului afectării sale toxice. Metilentetrahidrofolat reductaza MTHFR reprezintă enzima-cheie în metabolismul folaiilor și homocisteinei. Astfel, studiul mutațiilor genei sale, în special C677T și A1298C, apreciate la 6-14% din populația rasei albe umane, s-au dovedit a fi predictorii de incidență înaltă a efectelor secundare în cadrul AJI și AR. Există opinii contradictorii privind influența mutațiilor genei MTHFR asupra eficacității tratamentului DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) cu metotrexat (MTX). Astfel, pentru realizarea unui consens în prognosticul răspunsului la tratament și apariției efectelor secundare până la debutul administrării MTX, au fost create multiple modele de predicție care sunt utilizate în procesul de evaluare multicentrică a problemei actuale.

SUMMARY

GENETIC DETERMINANTS IN ASSESSING TREATMENT RESULTS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Keywords: genetic determinants, treatment, juvenile idiopathic arthritis

Genetic studies are decisive for establishing and understanding the pathogenesis of JIA Juvenile Idiopathic Arthritis, developing new treatment options. However, a large number of studies have focused on much more specific outcomes, often related to disease progression or response to treatment. This scientific field, pharmacogenomics, derives knowledge of individual genetic variability that can adjust treatment staging and risk assessment of its toxic effect. Methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR is the key enzyme in folate and homocysteine metabolism. Thus, the study of its gene mutations, especially C677T and A1298C, estimated at 6 – 14 % of the white human population, have been shown to be predictors of high incidence of side effects in JIA and RA. There are conflicting opinions regarding the influence of MTHFR gene mutations on the effectiveness of DMARD Disease-Modifying Antirheumatic Drugs treatment with methotrexate MTX. Thus, in order to achieve a consensus in the prognosis of treatment response and the appearance of side effects before the start of MTX administration, multiple prediction models were created that are used in the multicenter evaluation process of the current problem.

Introducere. Pe măsură ce tehnologia medicală s-a îmbunătățit și costurile de genotipizare au fost reduse, domeniul bolilor complexe s-a orientat către studii de asociere la nivelul genomului (Genome Wide Association Studies GWAS). În prezent, GWAS-urile implică cazuri de genotipizare și controale pentru aproximativ 1 milion de markeri din genom și sunt bine fundamentate pentru a

detecta variante comune de dimensiuni mici ale efectului. Protocoalele standardizate GWAS impun cercetătorilor să reproducă constatările și să identifice un prag de semnificație strict ($P < 5 \times 10^{-8}$). Mulți dintre markerii identificați în GWAS sunt codificați de gene semnificative din punct de vedere biologic și prin căi cunoscute. Această abordare

a identificat aproximativ 1500 de semnale la $P < 5 \times 10^{-8}$ atribuite la 237 de trăsături [2].

Un număr de GWAS-uri care investighează susceptibilitatea artritei juvenile idiopatice sunt în prezent în curs de desfășurare, iar meta-analizele viitoare care le combină cu GWAS-uri deja publicate vor crește dimensiunea eşantionului de studiu și vor îmbunătăți puterea de a detecta dimensiunile relativ mici ale efectului observate frecvent în bolile complexe. Se anticipează că acest lucru, împreună cu înființarea diferitelor rețele internaționale de cercetare, cum ar fi Consorțiul Internațional de Genetică a Artritei în Copilărie (INCHARGE), care facilitează studiile mai ample, vor duce la o creștere semnificativă a numărului formelor de artrite juvenile idiopatice (AJI) cunoscute și înțelegerea noastră a susceptibilității genetice a bolii [6,7].

La copiii cu artrită juvenilă idiopatică este important din punct de vedere clinic să se înțeleagă determinanții genetici ai severității bolii și a altor rezultate pe termen lung, cum ar fi durerea. Cu toate acestea, marea majoritate a cercetării genetice în AJI până în prezent și-a propus să identifice variante care afectează riscul de a dezvolta AJI sau căi care modulează răspunsul la medicamente. Câteva exemple de cercetare genetică asupra rezultatelor în AJI se includ într-un studiu care a descoperit polimorfisme mononucleotidice (Single Nucleotide Polymorphism SNP) în gena IL-6 asociate cu durere, un efect protector împotriva îngustării spațiului articular pe radiografia prin gena TGF- β 1 și în subtipul ERA, prezența HLA-DRB1*08 prezice eșecul remisiunii bolii. Aceste studii au fost efectuate cu eşantion de dimensiuni mici și încă nu au fost replicate independent. Un GWAS într-o cohortă mare ar fi o abordare ideală pentru a continua căutarea asocierilor genetice cu diferite rezultate cheie pe termen lung, cum ar fi durerea și dizabilitatea precoce [8,12,13,37].

Tratamentul de primă linie pentru AJI este metotrexatul (MTX), care a fost punctul central al majorității lucrărilor de farmacogenetică efectuate până în prezent. MTX este un antagonist al acidului folic. Deși a fost utilizat pe scară largă în doze mici pentru a trata AJI în ultimele decenii, rămân încă întrebări cu privire la mecanismul său de acțiune și a gamei diverse de răspunsuri ale pacientului. Nu există predictorii bine validați ai eficacității MTX în AJI, ceea ce determină clinicienii să trateze pacienții prin încercare și eroare mai degrabă decât prin dovezi științifice. Cu 35% dintre copiii care nu răspund la MTX și decalajul notabil dintre inițierea tratamentului și primele indicații ale nivelului de răspuns al pacientului, ar fi, fără îndoială, benefic ca acești copii să fie identificați devreme și să treacă mai repede la opțiuni de tratament alternativ,

minimizând astfel timpul lor până la remisie. Se speră că acesta este un domeniu în care cercetarea genetică va fi de folos și, în cele din urmă, va conduce la dezvoltarea unor instrumente simple de diagnosticare pentru a ajuta clinicianul în luarea deciziei de tratament [25].

Au existat mai multe cercetări în legătură cu asocierea genelor căilor metabolice ale MTX și toxicitatea sau răspunsul terapeutic în artrita reumatoidă (AR) decât în AJI, deși cu rezultate variabile și de obicei fără replicare. Această activitate a jucat un rol important în conducerea lucrărilor similare în AJI și, deși limitată, cercetarea farmacogenetică a început să ofere câteva perspective importante. Lucrări recente într-o cohortă olandeză de 287 de copii au identificat asocieri cu răspunsul MTX în primul an de tratament în două proteine din cadrul superfamiliei de transportatoare de casete care leagă ATP (ABCB1 și ABCC3) și, într-o măsură mai mică gena SLC19A1. Alte studii au asociat gena metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) cu răspunsul și tolerabilitatea MTX, dar nu au găsit asocieri în genele ATIC, AMPD1, ITPA sau MTHFD1 [3,7]. Cu toate acestea, SNP-urile din ATIC și ITPA au fost asociate cu un risc crescut de non-răspuns într-un studiu mai recent, dar de dimensiune similară (<200 de pacienți). Este evident că rezultatele acestor studii au fost neconcludente, probabil din cauza lipsei de putere oferită de dimensiunile mici ale eşantioanelor disponibile și lipsei unei validări adecvate în cohorte independente [3].

Cercetătorii au publicat recent un model de predicție care încorporează atât date clinice, cât și date genetice pentru a prezice dacă un copil va răspunde la MTX în primul an de tratament [2]. O cohortă de 183 de pacienți a fost utilizată pentru a construi modelul printr-o abordare de selecție variabilă inversă, cu VSH dihotomizat și patru SNP-uri (câte unul din fiecare dintre genele MTRR, MDR-1/ABCB1, MRP-1/ABCC1 și PCFT din calea MTX) combinându-se pentru a oferi cea mai bună putere de predicție [18]. Folosind probabilitățile estimate calculate pentru non-răspunsul MTX, ei au descoperit că modelul lor avea o putere predictivă de 72%. Deși limitat de dimensiunea eşantionului și doar de puterea predictivă moderată în cohorta de validare (65%), acest studiu arată că utilizarea datelor genetice oferă un mijloc de a prezice răspunsul la medicamente în AJI [7].

La etapa de adult studiile au o pondere mai semnificativă datorită arealului geografic al centrelor de referință în domeniu. Cercetarea substratului genetic în instalarea efectelor secundare tratamentului cu MTX este asigurată multicentric. Dintre cei 162 de pacienți cu AR cerțați în studiu de cohortă în China, 99 de pacienți cu AR

au răspuns la terapia cu MTX, iar 63 de pacienți cu AR erau considerați nonrespondenți [20]. În timpul terapiei cu MTX, 39 de pacienți cu AR din cei 162, au dezvoltat reacții adverse. Reacțiile gastrointestinale exprimate prin dureri abdominale și de stomac, diaree, greață și indigestie sau anorexie au fost cele mai frecvente evenimente (29 din 162 pacienți, 17,90%); reacțiile hepatice au fost mai puțin frecvente (12 din 162 pacienți, 7,41%). Boala pulmonară interstițială, durerea în tot corpul, eritemul extremităților, căderea părului și reacțiile de vertij au fost cele mai puțin frecvente cu cota 0,61% (1 din 162 pacienți). Evenimentele adverse medicamentoase au fost observate după 3 luni sau 6 luni de administrare [9,21,37].

Doar un singur SNP, MTHFR 677C>T (rs1801133), dintre cele cinci gene, a fost asociat cu un risc crescut de reacții adverse la MTX în acest studiu. În modelul recesiv [TT vs. (CC+CT)], valoarea p a fost 0,04 (OR = 2,11, 95% CI: 1,01, 4,77). În modelul codominant [CT vs. (CC+TT)], valoarea p a fost 0,08 (OR = 0,52, 95% CI: 0,25, 1,08), ceea ce arată o tendință de asociere. Incidența efectelor adverse într-un alt studiu chinez a fost de 49,5% (47 din 95 de pacienți), dar în studiul curent a fost de 24,07% (39 din 162 de pacienți). În celălalt studiu, valoarea p a reacțiilor adverse și MTHFR 677C>T (rs1801133) a fost 0,01, iar alela T a fost 0,009. Deși valorile p din studiul curent au fost 0,11 și 0,21, genotipul TT a fost 0,04 [19]. Ambele studii au arătat că MTHFR 677C>T (rs1801133) a fost asociat cu efecte adverse ($p < 0,05$), iar MTHFR 1298A>C (rs1801131) nu a fost ($p > 0,05$). Este posibil ca gena MTHFR 677C>T (rs1801133) dar nu și MTHFR 1298A>C (rs1801131) să fi fost asociată cu efecte adverse la populația chineză cu AR [10,11,36].

Prevalența MTHFR 677C > T este variabilă în funcție de etnie și locație. Frecvența alelelor a fost raportată a fi mai mare la italieni și hispanici și mai scăzută la rasa negroidă din America și Africa subsahariană. Frecvența de distribuție a homozigotului 677C > T a fost cea mai mare la hispanici și italieni. Dintre europeni, alela homozigotă a fost găsită cea mai mare cotă la italieni și cea mai scăzută la germani. În Marea Britanie, procentul de homozigot în populație a fost de aproximativ 13 %. În rândul rasei albe din afara Europei, procentele de mutație homozigotă au variat între 10 și 14% în țări precum Canada, America, Brazilia și Australia. Mutațiile homozigote la hispanicii albi au fost de 21% la californieni și 25% la columbieni [1,8]. Date limitate au putut fi extrase despre populația asiatică. Doar procentul populației japoneze a fost raportat la 11% pentru mutația homozigotă. Procentul zero a fost găsit asupra homozigozității populației din Africa sub-sahariană. Pentru rasa negroidă care trăiește în America și Brazilia, frecvența homozigozității a fost

foarte scăzută (doar 1 sau 2%). Pentru prevalența vârstei, un studiu japonez a raportat o frecvență mai mică de homozigoți a mutației genei MTHFR în rândul celor peste 80 de ani (7%), comparativ cu cei din grupele de vârstă mai tinere: 55-79 ani (14%) și 14-55 ani (19%). Model similar a fost observat în rândul bărbaților din Țările de Jos, dar nu și la femei. Niciun alt raport până în prezent nu a arătat modelul diferențelor dintre gen și homozigozitate ale genei MTHFR. De aici rezultă polimorfismul C677T MTHFR este extrem de comun la anumite populații rasiale și geografice. În Statele Unite, aproximativ 20-40% dintre indivizii caucazieni sau hispanici sunt heterozigoți pentru MTHFR C677T. În America de Nord, Europa și Australia, aproximativ 8-20% din populație este homozigotă pentru MTHFR C677T [1,8,10].

Un alt polimorfism MTHFR, A1298C, se găsește în 7-12% din populațiile nord-americane, europene și australiene și este mai puțin frecventă la hispanici (4-5%), chinezi (1-4%) și asiatici (1-4%). Polimorfismul comun MTHFR C677T și A1298C reduce la 60% din funcția normală a enzimei [1].

MTHFR codificată EC.1.5.1.20, catalizează reducerea dependentă de NAD(P)H a 5,10-metilentetrahidrofolatului la 5-metiltetrahidrofolat, un donor de metil pentru remetilarea homocisteinei la metionină. Reacția de remetilare dependentă de folat, o componentă a ciclului metioninei, este catalizată de metionin sintetaza care utilizează metilcobalamina ca cofactor (Fig. 1). Metionina este transformată în S-adenosilmetionină (SAM), care își poate dona gruparea metil în peste 100 de reacții biologice, pentru a produce S-adenosilhomocisteină (SAH) și acceptorii metilați corespunzători. SAH poate fi apoi hidrolizată pentru a reforma homocisteina. A doua cale pentru metabolismul homocisteinei, calea de transsulfurare, este utilizată pentru sinteza cisteinei (și a altor compuși ai sulfului, inclusiv glutatation și taurină), precum și pentru degradarea finală a atomului de sulf în sulfat anorganic. Primele două enzime din calea de transsulfurare, cistationin sintaza și cistationaza, sunt proteine dependente de piridoxal fosfat. Ieșirea homocisteinei prin aceste 2 căi majore este controlată de SAM, care este un inhibitor alosteric al MTHFR și un activator al sintetizării cistationinazei. Când aportul de proteine din dietă este mare și metionina/SAM sunt ușor disponibile, remetilarea homocisteinei în metionină va fi scăzută, din cauza inhibării MTHFR de către SAM, în timp ce degradarea homocisteinei prin calea de transsulfurare va fi stimulată prin activarea dependentă de SAM a cistationin sintazei [1,8,14].

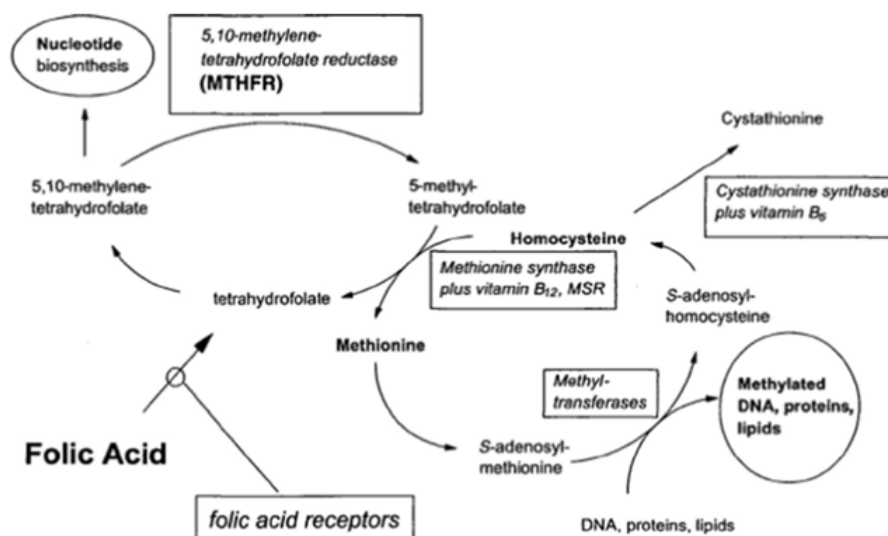


Fig. 1. Variante ale genei 5,10-metilentetrahidrofolat reductază și anomalii congenitale: reviu HuGE. American Journal of Epidemiology, 2000, 151(9), 862-77

MTHFR este un homodimer de subunități de 77 kDa cu un echivalent de FAD legat necovalent pe subunitate. Monomerul de 77 kDa poate fi scindat de tripsină în 2 domenii: un domeniu catalitic N-terminal de 40 kDa și un domeniu reglator C-terminal de 37 kDa care conține situsul de legare pentru SAM. Western blot a demonstrat că subunitatea majoră în majoritatea țesuturilor umane este, de asemenea, de 77 kDa, dar a fost observată și o a doua izoenzimă de aproximativ 70 kDa în unele țesuturi, inclusiv ficatul fetal uman și ficatul porcine. Secvența de aminoacizi dedusă a MTHFR uman, bazată pe ADNc, a dezvăluit omologii puternice cu secvența de aminoacizi a 10 peptide porcine localizate atât în domeniul catalitic, cât și în cel reglator, sugerând conservarea domeniilor pentru enzima umană. Se crede, de asemenea, că MTHFR din drojdie și din viermi rotunzi *C. elegans* conțin domeniul reglator C-terminal, bazat pe asemănarea secvenței cu enzima umană [16,17]. Drojdia are 2 izoenzime de MTHFR (proteine de 657 și 599 de aminoacizi) care au aproximativ 35% identitate cu enzima umană. Spre deosebire de speciile menționate mai sus, MTHFR-urile bacteriene nu conțin domeniul de reglementare C-terminal. Enzima din *E. coli* este un tetramer de subunități de 33 kDa, care are aproximativ 30% identitate cu enzima umană numai în domeniul catalitic. Enzima purificată de *E. coli* este, de asemenea, o flavoproteină, dar flavina legată de enzimă este redusă mai ușor de NADH, spre deosebire de enzimele de mamifere care utilizează NADPH [8,10].

Deficiența și reglarea în creștere a MTHFR au ca rezultat diferite stări de boală, care au fost descrise pe larg în legătură cu o serie de variante caracterizate în multe studii. 109 mutații MTHFR au fost raportate în 171 de

familii, inclusiv 70 de mutații missense, 17 care afectează în primul rând splicing-ul, 11 mutații nonsens, șapte mici deleții, două mutații fără oprire, o duplicare mică și o duplicare mare [17]. Alte două variante, A222V și E429A, distribuite la nivel mondial în populație, se caracterizează printr-o activitate enzimatică redusă și sunt asociate cu diferiți factori de risc. Variațiile, ce reduc activitatea MTHFR, duc la hiperhomocisteinemie și diferite consecințe severe, inclusiv accident vascular cerebral ischemic, defecte ale tubului neural sensibile la folat și schizofrenie. Evident, enzima este, de asemenea, o țintă atractivă pentru medicamente [15]. Toate variațiile de sens greșit cunoscute sunt distribuite în domeniile catalitice și de reglare rezolvate tridimensional [16].

Recent a fost introdus conceptul de cartografiere a tipurilor de variație a bolii în modelele asociate de proteine structurale Pfam, constatând că prin aceasta este posibilă stabilirea unei relații între gene și boli. Într-adevăr, cartografierea tipurilor de variație în Pfam este unică pentru o anumită boală. În acest context se poate exploata strategia cu MTHFR, luând în considerare Pfam 02219 pentru domeniul catalitic. Acest Pfam este împărțit de proteine similare din Eukarya, Bacteria și Archaea [17]. Domeniul de reglementare nu are un model Pfam și este prezent doar în Eukarya. Construcția unui model pentru domeniul de reglementare care vizează o reprezentare structurală a proteinei complete este realizată. Modelul este un HMM al profilului unei alinieri multiple de aproximativ 50 de secvențe din Eukarya cu o lungime similară cu cea a MTHFR. Modelul include linkerul și se întinde de la restul 336 la restul 566. Apoi s-au convertit variațiile legate de boală din în tipuri de variații (apolare (G, A, V,

I, L, P, M); polare (S, T, C, N, Q, H); aromatice (F, W, Y); încărcate (D, E, K, R) dând naștere la 16 tipuri de variații posibile. Au fost asociate tipuri de variații legate de MTHFR arhitecturii proteinelor, așa cum este reprezentată de P02219 și modelul curent asemănător Pfam al domeniului de reglementare. Frecvența tipurilor de variație

în fiecare domeniu este reprezentată în Figura 2. Se pare că modelul variațional este diferit în cele două domenii și diferit din modelul variațional de fond, obținut luând în considerare variațiile patogene de la Humsavar în 2513 proteine umane (22.763 variații legate de boală) [7,22,23].

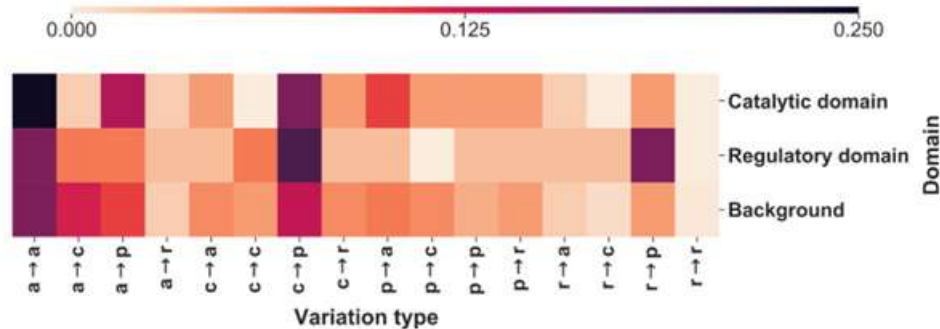


Fig. 2. Harta termică care raportează frecvența fiecărui tip de variație observată în domeniile catalitic și de reglementare. Distribuția de fundal a fost calculată luând în considerare 22763 de variații patogene de la Humsavar în 2513 proteine. În tipurile de variație, etichetele sunt după cum urmează: a, apolar; c, taxat; p, polar; și r, aromatic. Diferențele dintre situsurile catalitice și cele de reglementare sunt semnificative la 10% atunci când se aplică un test Chi-pătrat după adăugarea de pseudonumărări (cu valoarea 0,5) pentru regularizare. (International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(1), 1-9)

Studiile retrospective inițiale au demonstrat că nivelurile moderat crescute de homocisteină au fost asociate cu un risc mai mare de boală cardiovasculară și tromboză venoasă. În majoritatea acestor studii, statutul de polimorfism MTHFR a fost asociat cu risc crescut de boli cardiovasculare și homocisteină crescută în cazul deficitului de folat. Alte studii prospective nu au arătat o relație atât de puternică între homocisteină și riscul de boală cardiovasculară, inclusiv boala coronariană, atac de cord și accident vascular cerebral (Homocysteine Studies Collaboration 2002). Cu toate acestea, un articol de reviu mai recent care evaluează rolul hiperhomocisteinemiei în contribuțiile vasculare la deficiența cognitivă și demența a constatat că există suficiente dovezi pentru a implica hiperhomocisteinemia ca factor mediator pentru componentele vasculare ale declinului cognitiv [24,34].

După ce majoritatea studiilor au arătat că scăderea nivelului de homocisteină prin suplimentarea cu vitamine (inclusiv acid folic, vitamina B6 și vitamina B12) nu a redus riscul de boli cardiovasculare, cu excepția unei reduceri a riscului de accident vascular cerebral observată într-o meta-analiză, rolul activității homocisteinei a fost pus sub semnul întrebării [15]. Grupul operativ al serviciilor preventive din S.U.A. privind factorii de risc pentru boala coronariană a declarat că există o incertitudine

considerabilă în aplicarea homocisteinei crescute ca marker predictiv pentru persoanele cu risc intermediar. În 2010, Asociația Americană a Inimii (AHA) a emis o declarație conform căreia organizația nu consideră că homocisteina plasmatică ridicată este un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare. De asemenea, se afirmă că nu a fost stabilită o legătură causală între nivelurile de homocisteină și ateroscleroză, o afirmație care a fost susținută de o meta-analiză ulterioară.

Unul din studiile efectuate în acest sens, denotă aprecierea polimorfismelor TYMS 2R/3R și 6-bp I/D care nu sunt asociate cu lipsa de răspuns sau toxicitatea terapiei cu MTX la pacienții cu AR. Cu toate acestea, studiul Seabra Lima pe 233 de pacienți caucazieni cu AR tratați cu MTX a arătat că genotipul TYMS 3R3R ($p = 0,005$, $OR = 2,34$) a fost asociat cu non-răspunsul la MTX. Polimorfismele genei TYMS nu au fost legate de rezultatele tratamentului cu MTX la pacienții din sudul Indiei, iar aceleași rezultate au fost observate în studiul curent. Enzima MTHFR este responsabilă pentru mai multe procese celulare cruciale, iar deficiența sa poate avea multe consecințe asupra statutului de folat, care poate influența răspunsul clinic la tratamentul cu MTX. În cazul MTHFR, un C este tranzitat la un T în exonul 4 al SNP rs1801133, ceea ce implică schimbarea unei alanine cu o valină în poziția 222

a proteinei; în plus, un A este tranzitat la un C în exonul 7 al SNP rs1801131, ceea ce provoacă schimbarea unei glutamine pentru o alanină în poziția 429 a proteinei. Boughrara și colaboratorii în anul 2017 au arătat că polimorfismele genelor MTHFR 677C>T (rs1801133) și 1298A>C (rs1801131) nu au fost asociate cu eficacitatea tratamentului cu MTX la pacienții cu AR din Algeria de Vest. În Asia de Sud, pacienții indieni cu AR cu o alelă MTHFR 1298 A au fost înrudiți cu cei cu MTHFR 1298 CC (OR: 2,6; 95% CI: 1,1–5,8; p = 0,02) [32,33]. Cu toate acestea, datele sunt în prezent insuficiente pentru a confirma sau infirma definitiv asocierea dintre polimorfismele genei MTHFR și AR [3]. Xiao și colaboratorii în anul 2010 au descoperit că polimorfismele genei MTHFR 677C>T (rs1801131) au fost asociate cu răspunsul clinic la MTX, în timp ce MTHFR 1298A>C (rs1801133) nu a fost. Toți cei 110 de pacienți cu AR din studiul său erau chinezi Han din provincia Anhui. În studiul curent, nici MTHFR 677C>T (rs1801133) și nici 1298A>C (rs1801131) nu au fost legate de eficacitatea tratamentului cu MTX pentru AR. Caracteristicile clinice de bază din studiul lui Xiao au fost similare cu cele ale studiului curent și au inclus vârsta, sexul și doza de MTX [14,25,35].

S-a raportat că TYMS 28bp VNTR, MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, ATIC 347C>G, MTR A2756G și MTRR 66A>G pot fi asociate cu toxicitatea MTX. Un studiu pe 273 de pacienți caucazieni cu AR tratați cu MTX timp de cel puțin 6 luni a arătat că nu există asocieri între polimorfismele genei TYMS și toxicitatea tratamentului cu MTX [25,30]. Un alt studiu pe 185 de pacienți tunisieni, inclusiv 35 de bărbați și 136 de femei cu AR, a arătat că polimorfismele genelor MTHFR A1298C, TYMS și MTR A2756G nu au avut nicio asociere cu reacții adverse la MTX. În Spania, Salazar și colaboratorii în anul 2014 au descoperit că două SNP-uri din gena ATIC (rs16853826 și rs10197559) au fost asociate cu toxicitate, dar rs2372536 nu a fost. Caliz și colaboratorii în anul 2012 au descoperit că polimorfismele genelor MTR A2756G și MTRR A66G nu au fost asociate cu o toxicitate crescută pentru MTX [5,6,29]. Relația dintre polimorfismele genelor și reacțiile adverse la MTX a fost inconsecventă în rândul populațiilor din diferite locații geografice [5,26,31].

Maladii precum psoriazisul vulgar sau psoriazisul în plăci reprezintă boli inflamatorii cronice, recidivante,

remitente. Metilarea ADN-ului este esențială în reglarea expresiei genei și în funcția celulelor. Ruchusatsawat și colaboratorii în anul 2006 a analizat țesuturile epiteliale de la pacienți cu psoriazis și martori sănătoși, comparând modelele de metilare ale promotorului genei supresoare de tumori SHP-1 și au descoperit că la pacientul cu psoriazis demetilarea promotorului SHP-1 a condus la reglarea în sus a izoformei SHP-1. Hipometilarea a fost observată mai mult în genotipul homozigot MTHFR 677TT comparativ cu varianta sălbatică. Prin urmare, mutantul C677T al MTHFR ar putea fi înrudit cu psoriazisul ca în rapoartele anterioare ale lui Baiqiu și colaboratorii în anul 2000 în populația chineză și Vasku și colaboratorii în anul 2009 în populația caucaziană. Dimpotrivă, însă, Weger și colaboratorii în anul 2008 au raportat pentru prima dată că polimorfismul MTHFR C677T nu a fost asociat cu psoriazisul vulgar în populația austriacă, urmat de raportul mai recent al lui Liew și colaboratorii în anul 2012 concluzionează la fel și în populația malaeziană. Karabacak și colaboratorii în anul 2014 au raportat o corelație a polimorfismului MTHFR cu severitatea psoriazisului. Au existat date minime disponibile cu privire la asocierea dintre polimorfismul MTHFR C677T și psoriazisul vulgar, prin urmare, o meta-analiză pentru a examina asocierea ar fi dificil de efectuat [28,32].

Multe studii nu demonstrează nicio corelație între două mutații comune ale genei MTHFR și intoleranța la MTX la o cohortă mare de pacienți cu AJI. Mutațiile nu au fost găsite mai frecvent la pacienții cu intoleranță la MTX și nici nu a existat nicio corelație între scorul MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) utilizat pentru aprecierea toxicității gastro-intestinale și numărul de mutații ale genei MTHFR. Durata bolii a fost semnificativ mai lungă la pacienții cu intoleranță la MTX, iar tendințele nesemnificative au arătat, de asemenea, o corelație cu vârsta și durata tratamentului cu MTX, ceea ce nu este surprinzător [5]. O tendință nesemnificativă spre mai puțină intoleranță la MTX cu doze mai mari de MTX poate fi explicată printr-o corelație inversă clară între doză și vârstă, în cazul în care copiii la vârste mai mici sunt dozați mai agresiv. Observația că vârsta înaintată la diagnosticare nu este corelată cu intoleranța la MTX este interesantă în sine: ne-am putea aștepta ca copiii mai mari să fie mai ușor afectați de un efect pur psihologic [4].

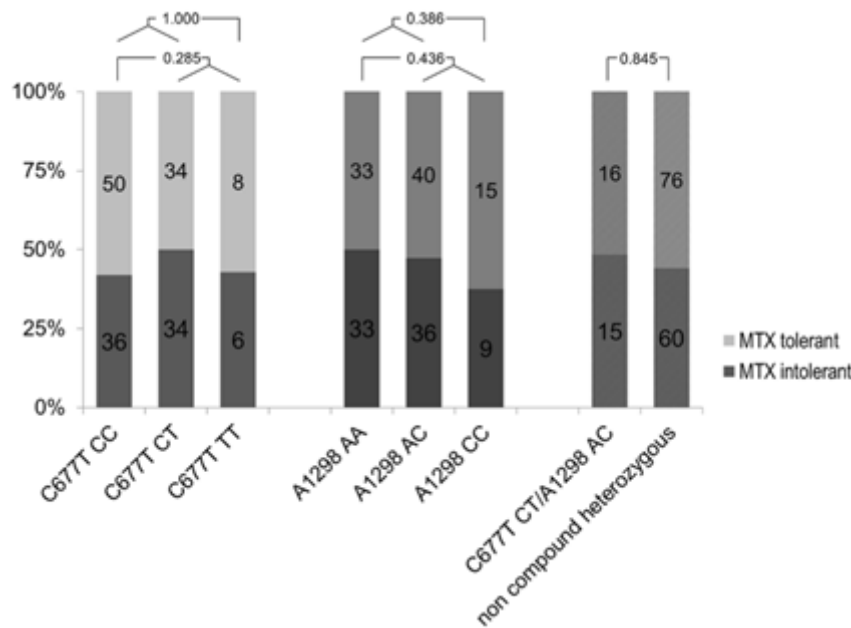


Fig. 3. Scoruri MISS și mutații în loci C677T și A1298C la pacienții cu AJI tratați cu MTX. Pacienții heterozigoți compuși și necompuși sunt afișați în dreapta. Numerele afișate indică valorile p ale analizei univariate corespunzătoare

SNP-urile selectate au fost rs1801131 și rs1801133. A existat o asociere semnificativă între distribuția genotipului pentru rs1801133 și fenotipul evaluat de părinți (MISS) ($p = 0,02$); dar nu și pentru fenotipul raportat de copil în jurnalul de greață. Nu a existat niciun efect aditiv semnificativ al alelelor minore asupra niciunui fenotip pentru cele două SNP-uri sau orice asociații semnificative de haplotip. Greața indusă de MTX poate fi influențată de SNP-urile din enzima MTHFR (rs1801133). Datele nu susțin o asociere între greața indusă de MTX și SNP-urile selectate rămase în genele care codifică proteinele transportoare MTX sau receptorul de greață 5-HT3 [12,18].

Cele mai recente meta-analize au fost desfășurate pe un total de 1243 de studii care au fost preluate din bazele de date electronice. După screening, au fost incluse 12 studii cu 1864 de pacienți, inclusiv 11 studii de cohortă și 1 studiu transversal. Niciun studiu suplimentar nu a fost adăugat la catalogul rezultat din căutarea manuală a 454 de referințe citate de studiile incluse și într-o revizuire sistematică. Pentru screening-ul titlurilor și rezumatelor, a existat un dezacord cu privire la 35 de citate din 1103 de citate, iar acordul inter-rate κ este 0,72. Pentru screening-ul full-text, nu a existat niciun dezacord. Criteriile de diagnostic pentru AJI în toate studiile au urmat Liga Internațională a Asociațiilor pentru Reumatologie. Din cele 12 studii eligibile, 6 studii au examinat eficacitatea MTX, 4 au raportat atât eficacitatea, cât și toxicitatea și 2 studii au raportat numai toxicitatea. Vârsta pacienților cu

AJI la începutul tratamentului cu MTX a variat între 6,9 și 10,7 ani, iar durata bolii a fost de la 9,6 la 45,6 luni. Doza de MTX a variat de la 9,4 la 15,0 mg/m²/săptămână cu durata tratamentului de 6-58,2 luni. În total, au fost analizate 32 de situsuri genetice corelate cu eficacitatea tratamentului. Din cele 32 de site-uri genetice analizate, doar trei site-uri genetice au avut rezultate pentru trei modele genetice. Polimorfismul în MTHFR C677T (rs1801133) a fost asociat cu non-răspunsul în modelul recesiv (OR: 0,40; IC 95%: 0,19-0,84), în MRP-3/ABCC3 rs4793665 T>C a fost legat de non-răspuns modelul dominant (OR: 0,55; 95% CI: 0,32-0,97) și în SLC16A7 rs12231740 C>T și SLC16A7 rs3763980 T>A au fost corelate cu non-răspunsul în modelul alelic (OR: 0,63; 95,3-3:090,4% CI: 0,55; 95% CI: 0,35-0,80, respectiv). Polimorfismele din MDR-1/ABCB1 rs1045642 G>A și MDR-1/ABCB1 rs1128503 G>A au fost legate de răspunsul la tratament în modelul recesiv (OR: 2,21; 95% CI: 1,23-3,97; OR: 2,23; 95% CI: 1,35; 95% -3,69) și în MTRR rs1801394 A>G a fost asociat cu răspunsul în modelul dominant (OR: 2,19; 95% CI: 1,01-4,76). Polimorfismele din alte situsuri genetice nu au fost legate de eficacitatea tratamentului [25,28,31].

Sumarul acestor date preluate din studiile publicate în ultimul deceniu demonstrează faptul că există dovezi că polimorfismele în MDR-1/ABCB1 rs1045642 G>A, MDR-1/ABCB1 rs1128503 G>A și MTRR rs1801394 A>G, MTHFR C677T (rs1801133) și A>80RR3 rs1801 sunt legate de răspunsul la tratamentul cu MTX și prezentarea

evenimentelor adverse generale. Deși s-au detectat mai multe polimorfisme care ar putea fi eficiente pentru a prezice rezultatele tratamentului cu MTX la pacienții cu AJI și AR, complexitatea și heterogenitatea bolii necesită lucrări suplimentare înainte de aplicarea tratamentului personalizat. Lucrările ulterioare ar trebui să confirme acești predictorii țintă interesați și să identifice ținte potențiale suplimentare.

Bibliografie

1. S. C. Liew and E. Das Gupta, “Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases,” *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 58, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

2. J. E. Cobb, A. Hinks, and W. Thomson, “The genetics of juvenile idiopathic arthritis: Current understanding and future prospects,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 53, no. 4, pp. 592–599, 2014, doi: 10.1093/rheumatology/ket314.

3. A. Scheuern, N. Fischer, J. McDonald, H. I. Brunner, J. P. Haas, and B. Hügler, “Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis,” *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–5, 2016, doi: 10.1186/s12969-016-0071-y.

4. E. H. P. V. Dijkhuizen *et al.*, “Prediction of Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis: A prospective, observational cohort study,” *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1186/s12969-015-0002-3.

5. M. L. Becker *et al.*, “The effect of genotype on methotrexate polyglutamate variability in juvenile idiopathic arthritis and association with drug response,” *Arthritis Rheum.*, vol. 63, no. 1, pp. 276–285, 2011, doi: 10.1002/art.30080.

6. Y. Chen, K. Zou, J. Sun, Y. Yang, and G. Liu, “Associations between gene polymorphisms and treatment outcomes of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis,” *Pharmacogenomics*, vol. 19, no. 6, pp. 529–538, 2018, doi: 10.2217/pgs-2017-0208.

7. S. Lv *et al.*, “Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population,” *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. NOV, pp. 1–10, Nov. 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01390.

8. R. Rozen, “Molecular Biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR): Interrelationships with Folic Acid, Homocysteine and Vascular Disease,” in *Homocysteine and Vascular Disease*, 2000, pp. 271–289. doi: 10.1007/978-94-017-1789-2_16.

9. W. Shao, Y. Yuan, and Y. Li, “Association between MTHFR C677T Polymorphism and Methotrexate Treatment Outcome in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, vol. 21, no. 5, pp. 275–285, 2017, doi: 10.1089/gtmb.2016.0326.

10. C. Savojardo, G. Babbi, D. Baldazzi, P. L. Martelli, and R. Casadio, “A glance into MTHFR deficiency at a molecular level,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–9, 2022, doi: 10.3390/ijms23010167.

11. B. L. Levin and E. Varga, “MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature,” *J. Genet. Couns.*, vol. 25, no. 5, pp. 901–911, 2016, doi: 10.1007/s10897-016-9956-7.

12. N. Kyvsgaard, T. S. Mikkelsen, T. D. Als, A. E. Christensen, T. J. Corydon, and T. Herlin, “Single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis,” *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–13, 2021, doi: 10.1186/s12969-021-00539-9.

13. D. S. Froese *et al.*, “Mutation Update and Review of Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency,” *Hum. Mutat.*, vol. 37, no. 5, pp. 427–438, 2016, doi: 10.1002/humu.22970.

14. M. Bhatia *et al.*, “Allosteric inhibition of MTHFR prevents futile SAM cycling and maintains nucleotide pools in one-carbon metabolism,” *J. Biol. Chem.*, vol. 295, no. 47, pp. 16037–16057, 2020, doi: 10.1074/jbc.RA120.015129.

15. D. S. Froese, B. Fowler, and M. R. Baumgartner, “Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation,” *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 42, no. 4, pp. 673–685, 2019, doi: 10.1002/jimd.12009.

16. G. S. Ducker and J. D. Rabinowitz, “One-Carbon Metabolism in Health and Disease,” *Cell Metab.*, vol. 25, no. 1, pp. 27–42, 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009.

17. D. S. Froese *et al.*, “Structural basis for the regulation of human 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase by phosphorylation and S-adenosylmethionine inhibition,” *Nat. Commun.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-04735-2.

18. M. B. Aurea Lima, R. Azevedo, V. Seabra, & Rui, and Medeiros, “Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome,” *Pharmacogenomics*, vol. 17, no. 815, pp. 1649–1674, 2016.

19. M. Z. Avramovič, V. Dolžan, N. Toplak, M. Accetto, L. Lusa, and T. Avčin, “Relationship between polymorphisms in methotrexate pathway genes and outcome of methotrexate treatment in a cohort of 119

patients with juvenile idiopathic arthritis,” *J. Rheumatol.*, vol. 44, no. 8, pp. 1216–1223, 2017, doi: 10.3899/jrheum.160950.

20. Y. Chen, K. Zou, J. Sun, Y. Yang, and G. Liu, “Are gene polymorphisms related to treatment outcomes of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis,” *Pharmacogenomics*, vol. 18, no. 2, pp. 175–195, 2016.

21. P. C. E. Hissink Muller *et al.*, “A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Initial 3-months results of the BeSt for Kids-study,” *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s12969-017-0138-4.

22. C. Savojardo, P. Fariselli, P. L. Martelli, and R. Casadio, “ISPRED4: Interaction sites PREDiction in protein structures with a refining grammar model,” *Bioinformatics*, vol. 33, no. 11, pp. 1656–1663, 2017, doi: 10.1093/bioinformatics/btx044.

23. G. A. Bezerra *et al.*, “Identification of small molecule allosteric modulators of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) by targeting its unique regulatory domain,” *Biochimie*, vol. 183, pp. 100–107, 2021, doi: 10.1016/j.biochi.2021.01.007.

24. P. Burda *et al.*, “Insights into Severe 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency: Molecular Genetic and Enzymatic Characterization of 76 Patients,” *Hum. Mutat.*, vol. 36, no. 6, pp. 611–621, 2015, doi: 10.1002/humu.22779.

25. S. Pastore *et al.*, “Genetic determinants for methotrexate response in juvenile idiopathic arthritis,” *Front. Pharmacol.*, vol. 6, no. MAR, pp. 1–7, 2015, doi: 10.3389/fphar.2015.00052.

26. G. A. Versteeg, L. M. M. Steunebrink, H. E. Vonkeman, P. M. ten Klooster, A. E. van der Bijl, and M. A. F. J. van de Laar, “Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 37, no. 5, pp. 1189–1197, 2018, doi: 10.1007/s10067-017-3962-5.

27. N. Muralidharan, R. Gulati, D. P. Misra, and V. S. Negi, “Nonassociation of homocysteine gene polymorphisms with treatment outcome in South Indian Tamil Rheumatoid Arthritis patients,” *Clin. Exp. Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 101–107, 2018, doi: 10.1007/s10238-017-0469-y.

28. R. López-Rodríguez *et al.*, “Replication study of polymorphisms associated with response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis,” *Nat. Sci. Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-25634-y.

29. Y. H. Lee and S. C. Bae, “Association of the ATIC 347 C/G polymorphism with responsiveness to and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a

meta-analysis,” *Rheumatol. Int.*, vol. 36, no. 11, pp. 1591–1599, 2016, doi: 10.1007/s00296-016-3523-2.

30. Mateusz Kurzawski *et al.*, “ATIC missense variant affects response to methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients,” *Pharmacogenomics*, no. Epub ahead of print, 2016, doi: 10.2217/pgs-2016-0125.

31. M. G. González-Mercado *et al.*, “MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Disease Activity in Mexicans with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate,” *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, vol. 21, no. 11, pp. 698–704, 2017, doi: 10.1089/gtmb.2017.0124.

32. B. Patwardhan and B. Niewold, “Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis,” *Pharmacogenomics*, vol. 16, no. 2015, pp. 2019–2034, 2015.

33. H. Fan, Y. Li, L. Zhang, Y. Li, and W. Li, “Lack of association between MTHFR A1298C polymorphism and outcome of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients: evidence from a systematic review and meta-analysis,” *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 20, no. 5, pp. 526–540, 2017, doi: 10.1111/1756-185X.13100.

34. S. Chaabane *et al.*, “Association of hyperhomocysteinemia with genetic variants in key enzymes of homocysteine metabolism and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients,” *Inflamm. Res.*, vol. 67, no. 8, pp. 703–710, 2018, doi: 10.1007/s00011-018-1161-8.

35. S. Chaabane *et al.*, “Genetic Determinants of Methotrexate Toxicity in Tunisian Patients with Rheumatoid Arthritis: A Study of Polymorphisms Involved in the MTX Metabolic Pathway,” *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 41, no. 4, pp. 385–393, 2016, doi: 10.1007/s13318-015-0288-z.

36. W. Boughrara *et al.*, “No correlation between MTHFR c.677 C > T, MTHFR c.1298 A > C, and ABCB1 c.3435 C > T polymorphisms and methotrexate therapeutic outcome of rheumatoid arthritis in West Algerian population,” *Inflamm. Res.*, vol. 66, no. 6, pp. 505–513, 2017, doi: 10.1007/s00011-017-1034-6.

37. L. M. Berkani, F. Rahal, I. Allam, S. Mouaki Benani, A. Laadjouz, and R. Djidjik, “Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with methotrexate efficiency and toxicity in Algerian rheumatoid arthritis patients,” *Heliyon*, vol. 3, no. 11, p. e00467, 2017, doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00467.

© ^{1,2}REVENCO NINEL, ¹CRACEA ANGELA, ²FOCA SILVIA, ^{1,2}EREMCIUC RODICA, ¹GAIDARJI OLGA,
¹IACOMI VLADIMIR, ²GRIN OLESEA, ²BOGONOVSKI LIVIA, ^{1,2}NEDEALCOVA ELENA

DEREGLĂRILE MICROCIRCULAȚIEI PERIFERICE LA PACIENȚII CU FENOMEN RAYNAUD

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

REZUMAT

Cuvinte-cheie: dereglări microcirculatorii, fenomen Raynaud

Din punct de vedere structural și funcțional, microcirculația este o parte importantă, deși relativ puțin cunoscută a sistemului cardiovascular. Manifestarea clinică a dereglărilor microcirculației periferice este fenomenul Raynaud (FR). FR primar este izolat, iar cel secundar poate anticipa apariția sau acompania debutul sau/și evoluția maladiilor difuze de țesut conjunctiv. Deși prevalența fenomenului Raynaud la copii este relativ mare, există puține studii despre metodele diagnostice, care ar permite diferențierea fenomenului Raynaud primar (FRP) de FR secundar (FRS) la copii. Evoluția maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv este variabilă, dar frecvent este asociată cu morbiditate severă, și uneori, mortalitate. Diagnosticul precoce și tratamentul optim la o etapă timpurie a bolii, poate îmbunătăți semnificativ pronosticul. Prin urmare, aprecierea statutului microcirculator și evidențierea biomarkerilor care sugerează tranziția spre maladii difuze de țesut conjunctiv are o importanță majoră.

SUMMARY

DISORDERS OF THE PERIPHERAL MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

Key words: disorders of the peripheral microcirculation, Raynaud's phenomenon.

Structurally and functionally, microcirculation is an important, but relatively unknown part of the cardiovascular system. Clinical manifestation of peripheral microcirculatory disturbances is Raynaud phenomenon. Primary Raynaud's is isolated, while secondary can anticipate or accompany the onset or the evolution of connective tissue disorders. While the prevalence of the RP is relatively high, there is a lack of the studies that facilitate the differentiation between primary and secondary RP. The evolution of CTD is variable, and frequently associated with severe morbidity. That is why an early diagnosis and an optimal treatment could enhance the prognosis of the patients. Therefore, microcirculation assessment and the highlighting of the biomarkers that suggest transition to CTD is crucial.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО

Ключевые слова: нарушения периферической микроциркуляции, феномен Рейно.

С точки зрения структуры и функции, микроциркуляция является важным, но относительно мало изученной частью сердечно-сосудистой системы. Клиническим проявлением нарушения периферической микроциркуляции является феномен Рейно (ФР). Первичный феномен Рейно изолирован, а вторичный может быть первым проявлением заболеваний соединительной ткани или же сопутствовать им. Распространённость ФР относительно частая, но мало исследований рассматривают методы дифференцирования первичного от вторичного ФР у детей. Эволюция заболеваний соединительной ткани довольно агрессивное, ассоциирована с высокой морбидностью и даже смертностью. Таким образом, ранняя диагностика вторичного ФР может облегчить постановление диагноза, а также обусловить ранее начало лечения. Следовательно, оценка статуса

микроциркуляции и биомаркеров которые говорят о транзиции к заболеваниям соединительной ткани, имеет большое значение.

Introducere. Microcirculația reprezintă teritoriul vascular, cuprins între o arteriolă de rangul întâi și o venulă de rangul întâi. Este compusă din două verigi – cea aferentă și eferentă. Partea aferentă a microcirculației este compusă din arteriole mici, ale căror tunica medie are două rânduri de celule musculare moi, separate de intimă prin fibrilele discontinue și izolate ale membranei elastice interne (2).

De asemenea, tunica medie este separată de adventice prin membrana discontinuă și fragmentată a membranei externe. Partea eferentă a microcirculației este compusă din venule postcapilare, ale căror perete este constituit din celule musculare moi, și venule colectoare. Venulele mici sunt înconjurată de pericite, considerate a fi celule musculare primitive.

Microcirculația este partea terminală a circulației și are două sarcini principale – aprovizionarea țesuturilor cu sânge și controlul fluxului sangvin. Arteriolele, au capacitatea de a controla tonusul vascular, pe când în interiorul capilarului fluxul este regulat de sfinctere precapilare. Capilarele reprezintă sediul celui mai important proces – cel al schimbului de gaze. Astfel, din punct de vedere anatomic, microcirculația este partea fundamentală a circulației și este compusă din arteriole mici, metaarteriole, capilare și venule.

Arteriolele mici au un diametru de 30-40 microni, iar pe parcurs, dau naștere metaarteriolelor cu dimensiuni variabile (5-7 microni contractate și 10-20 microni relaxate). La acest nivel, tunica medie continuă este substituită cu celule musculare netede solitare, plasate la distanțe variabile. Ele formează sfincterele precapilare și înconjoară intrarea în fiecare capilar. Contrakția acestor sfinctere reduce sau sistează fluxul sanguin capilar și direcționează sângele către alte țesuturi și organe. Celulele endoteliale ale arteriolelor au o dimensiune mai mică, decât cele din arterele mari, astfel, nucleul și citoplasma acestor ușor proeminează în lumenul arteriolei. Arteriolele sunt inervate atât de sistemul nervos simpatic, cât și de cel parasimpatic. Ramificarea arteriolelor, în final, dă naștere unei rețele capilare.

Capilarele au activitate maximă în țesuturi și organe active metabolic. Spre exemplu, densitatea rețelei capilare este mai mare în țesutul muscular și rinichi, în comparație cu țesutul conjunctiv. Rețelele capilare sunt localizate în toate țesuturile și organele, cu excepția ficatului, splinei și măduvei osoase, unde structurile terminale sunt numite capilare sinusoidale și circulația are loc de la arteriole, la capilarele sinusoidale și în final, la venule. Peretele

segmentelor capilare poate fi format dintr-o singură celulă endotelială.

Din punct de vedere histologic, capilarele sunt structuri unitare, formate din strat de endoteliu, membrană bazală și numeroase celule contractile localizate pe peretele exterior (celule Rouget). Există mai multe subtipuri de capilare, precum cele continue, fenestrate, continue. Această clasificare se bazează pe caracteristicile endoteliului, definit ca fiind un mono-strat de celule aplatizate (75-175 microni). Capilarele continue sunt formate dintr-un strat continuu de celule endoteliale și lamina bazală. Celulele endoteliale și lamina bazală nu formează spații care ar permite substanțele să pătrundă în lumenul capilarului, evitând trecerea prin endoteliu și membrana bazală. Prin urmare, în capilarele continue, atât celulele endoteliale, cât și membrana bazală funcționează în calitate de filtru selectiv.

În cazul capilarelor fenestrate, celulele endoteliale și membrana bazală, formează mici spații, numite fenestre, care facilitează transferul componentelor sângelui sau lichidului interstițial. Dimensiunea acestor pori mici depinde de statutul fiziologic al țesuturilor adiacente – ele se pot lărgi și îngusta în dependență de necesitatea de a absorbi sau secreta substanțe. Celulele endoteliale sunt înconjurată de lamina bazală continuă, care acționează ca un filtru selectiv.

Capilarele discontinue sunt formate din celule endoteliale fenestrate, care nu formează nici un strat continuu de celule, dar și membrana lor bazală nu este continuă. Capilarele discontinue formează niște vase mari, cu forme neregulate și capilarele sinusoidale. Ele se găsesc în țesuturi și organe, unde este avantajos de a menține un schimb liber de substanțe sau chiar celule (ficat, splină, măduvă osoasă). De obicei diametrul capilarelor este de 5-10 microni. Peretele capilarului este subțire și acoperit de endoteliu. Astfel oxigenul, dioxidul de carbon, substanțele nutritive și deșeurile sunt supuse schimbului cu micromediul înconjurător. Toate capilarele se revarsă în venule post-capilare (cu diametru de 8-30 microni), iar 2-3 venule post-capilare formează venulele colectoare.

Manifestarea clinică a dereglărilor microcirculației periferice este fenomenul Raynaud (FR). FR are trei faze, și anume – faza ischemică, cianotică și eritematoasă. Factorii, precum frigul sau stresul, provoacă vasoconstricția sfincterele precapilare ale arterelor și arteriolelor digitale, ceea ce determină apariția palidității pronunțate (faza ischemică). Apoi, din cauza hipoxiei și acumulării produselor catabolice sfincterele se relaxează, provocând

un flux exagerat al sângelui în zonele ischemice cu o desaturare rapidă a hemoglobinei (faza cianotică). Într-un final, dilatarea pre- și post-capilară a sfincterelor induce hiperemie reactivă (faza eritematoasă). (2)

FR poate fi atât izolat (FR primar), cât și să anticipeze apariția sau să acompanieze debutul sau/și evoluția maladiilor difuze de țesut conjunctiv (FR secundar).(3)

La baza fenomenului Raynaud primar se află schimbările funcționale ale vaselor sanguine. Patogenia acestui fenomen nu este elucidată: se presupune un răspuns disautonom al sistemului nervos vegetativ cu accent pe hiperactivitatea componentului simpatic.(3)

Fenomenul Raynaud secundar este cauzat de injuria vasculară în contextul maladiilor sistemice, ce pot determina dereglări trofice ale țesuturilor. FR este raportat ca primul simptom al bolii reumatice la 61-70% de pacienți cu sclerodermie sistemică, 58% de pacienți cu boală mixtă de țesut conjunctiv, 56% de pacienți cu semne de overlap și la 16% de pacienți cu dermatomiozită juvenilă. [4]

Fenomenul Raynaud în cadrul sclerodermiei. Scleroza sistemică (ScS) este o boală multisistemică, care se caracterizează prin abnormalități imune/microvasculare și fibroză tisulară(4). Fenomenul Raynaud este semnul clinic esențial, care demonstrează alterarea controlului tonusului vascular microcirculator. Arteriiolele, după o fază de alterări funcționale (în care fluxul sangvin e redus doar în vasoconstricție) suferă modificări patologice, reducând dramatic integritatea microvasculară și aprovizionarea țesuturilor cu sânge. De asemenea, proliferarea celulelor musculare din vase rezultă în creșterea intimei, depozitarea matricei în peretele vascular și, eventual, ocluzia totală a lumenului vascular. În fazele precoce ale bolii, există inflamație vasculară, care este potențial corelată cu injuria endotelială. Această fază este caracterizată de un răspuns angiogenic exagerat, care mai târziu este substituit cu vindecarea defectuoasă a leziunilor și fibroză.(5) La nivelul microcirculației, aceasta se manifestă în mare parte prin formarea capilarelor gigante, iar apoi microhemoragii, schimbări arhitecturale ale capilarelor și pierderea capilarelor. Prezența zonelor avascularare este cea mai evidentă caracteristică la nivel periunghial în fazele tardive ale bolii. Implicarea microcirculației, devine evidentă clinic și odată cu apariția telangiectaziilor, ulcerelor și cicatricilor digitale. Afectarea vasculară, de asemenea poate progresa de la nivelul microcirculației distale, spre vase de calibru mai mare. Manifestarea clinică a acestei, este gangrena unei părți ale membrului superior sau inferior.

Pierderea vascularizării periferice este clar evidențiată de angiografie, care demonstrează obliterarea completă a vaselor microcirculației digitale(6).

Fenomenul Raynaud din psoriazis și artrita psoriazică. Psoriazisul debutează cu angiogeneza microvasculaturii superficiale dermice. Capilarele papilei dermice devin tortuoase, dilatate și permeabile și demonstrează o elongare semnificativă. Aceste schimbări morfologice apar înaintea hiperplaziei dermice vizibile(7). Modificările dermice în stadiile precoce ale psoriazisului corelează cu un flux sangvin sporit chiar și în pielea clinic neafectată. Microscopia electronică demonstrează schimbări ultrastructurale ale capilarelor în papila dermică(8). Pe când în pielea normală, ansele capilare demonstrează un fenotip arterial, în plăcile psoriazice, ele au un fenotip venos – o membrană bazală multilamelară și fenestrări cu punte ale endoteliului. Pe lângă aceste schimbări morfologice, vasele din leziunile psoriazice demonstrează o expresie sporită a moleculelor de adeziune asociate inflamației precum E-selectina, molecula de adeziune intracelulară-1, molecula de adeziune vasculară celulară. Aceste molecule asigură legarea și atașarea fermă a leucocitelor la endoteliu, ceea ce este obligatoriu pentru extravazarea limfocitelor și apariția răspunsului inflamator. Proliferarea și migrația sunt caracteristicile majore ale celulelor endoteliale angiogene. Celulele endoteliale din plăcile psoriazice demonstrează proliferare exagerată demonstrată imunohistochimic(7).

În aceeași ordine de idei, psoriazisul și artrita psoriazică reprezintă afecțiuni, la baza cărora stau procese patogenetice similare, caracterizate de angiogenază și morfologie vasculară anormală, care, aparent sunt procese timpurii și cruciale pentru dezvoltarea bolii. Datele studiilor sugerează că, angiogeneza este un eveniment precoce în piele, regiunea periunghială, în vasele sinoviale, iar paternul morfogenezei anormale vasculare este similar în aceste regiuni.

În pielea psoriazică, microscopic, se atestă morfologie vasculară alterată, în special vasele elongate și tortuoase. De asemenea, schimbări morfologice se atestă la examinarea prin capilaroscopie a regiunii periunghiale pacienților cu psoriazis. Astfel, anomalii cantitative sunt demonstrate la pacienți cu și fără afectarea psoriazică a unghiei/artrită interfalangiană distală, sugerând faptul că, injuria vasculară primară este implicată în patogenia psoriazisului și artritei psoriazice(8).

Extensia plăcii psoriazice poate fi prezisă după paternul de creștere capilară în biopatul cutanat al regiunilor perilezionale, ceea ce demonstrează că angiogeneza apare în faza precoce, sau chiar stă la baza patogeniei bolii. În

aceeași ordine de idei, prin metode imunohistochimice, s-a demonstrat, ca în țesutul sinovial la pacienții cu artrită psoriazică crește numărul de capilare sinoviale. La examinarea prin microscopie directă a vazelor sinoviale s-a demonstrat, că anomaliile morfologice sunt similare cu cele depistate în piele(9).

Fenomenul Raynaud în cadrul lupusului eritematos sistemic (LES). LES este o afecțiune a țesutului conjunctiv, cu caracter multisistemic și difuz, de origine necunoscută, în care producerea de anticorpi, urmată de activarea sistemului complement, care stă la baza injuriei țesuturilor și organelor. Simptomele sunt variabile, iar evoluția bolii este ondulatorie, cu perioade de acutizări și remisii.(10)

Microcirculația la pacienții cu LES a fost studiată intens. În jur de 50% pacienți cu LES prezintă implicare vasculară, manifestată clinic prin una din următoarele: fenomen Raynaud, eritem, telangiectazii, livedo reticularis. Mulți pacienți prezintă paternuri capilaroscopice nespecifice și normale. Paternul tipic la pacientul cu LES include modificările morfologice, caracterizate prin alterarea anselor capilare, vizibilitatea plexului venos, sludging capilar și variabilitatea lungimii capilarelor(11, 12, 13). Prezența anormalităților capilarelor majore sugerează o evoluție mai severă a bolii.

Deși alterarea fluxului sangvin cutanat ar putea fi explicat de incidența relativ înaltă a eritemului și fenomenului Raynaud, nu exista date concludente despre dinamica circulației la pacienții cu LES(14).

Aspecte de diagnostic diferențial: fenomen Raynaud primar vs fenomen Raynaud secundar. Prevalența FR la copii este dificil de estimat, mulți părinți percepând modificările culorii tegumentelor ca un răspuns normal la expunere la frig. Un studiu pediatric, efectuat în Marea Britanie pe un lot de 720 de copii de vârstă școlară, a relevat o prevalență de 18% (fete) și 12% (băieți) a fenomenului Raynaud, exprimat prin modificarea culorii tegumentelor extremităților cel puțin o dată pe lună după expunere la frig. Prevalența crește cu vârsta, în special la fete. Un alt studiu multicentric a relatat o prevalență de 2.2% a fenomenului Raynaud la pacienții cu vârstă cuprinsă între 0 și 18 ani, și 20% la cei cu vârsta de 10-20 de ani. (15)

Astfel, deși prevalența fenomenului Raynaud la copii este relativ mare, există puține studii despre metodele diagnostice, care ar permite diferențierea fenomenului Raynaud (FRP) de FR secundar (FRS) la copii

Evoluția maladiilor difuze a țesutului conjunctiv este variabilă, dar frecvent este asociată cu morbiditate severă, și

uneori, mortalitate. Diagnosticul precoce și tratamentul optim la o etapă timpurie a bolii, poate îmbunătăți semnificativ pronosticul.(1) Prin urmare, diferențierea precoce dintre FRP și FRS este crucială.

Capilaroscopia. Un studiu prospectiv la adulții cu fenomen Raynaud izolat a identificat schimbările capilaroscopice și prezența anticorpilor antinucleari ca factori independenți pentru progresia fenomenului Raynaud spre MDȚC. [4] La moment există un singur studiu similar în grupul pediatric.

Capilaroscopia periunghială (CP) este o metodă non-invazivă, care permite vizualizarea microcirculației. La adulți cu FR, explorarea prin CP s-a dovedit de a avea un rol prognostic pentru sclerodermie sistemică, în special când este combinată cu examinarea serologică(16).

Alterările capilarelor periunghiale, care sugerează sclerodermie sistemică nedagnosticată, sunt următoarele: hemoragiile, pierderi capilare, capilare lărgite și capilare gigante.(3, 11, 17) Aceste anomalii sunt caracteristice în mod deosebit sclerodermiei sistemice, dar pot fi vizualizate și în alte colagenoze(13, 18, 19, 20)

Există doar câteva studii, care vizează alterările capilaroscopice în sindromul Sjogren (SS) și lupusul eritematos sistemic (LES). Însă, rezultatele acestor studii demonstrează prezența multiplelor anomalii capilare la pacienți cu SS și LES în comparație cu adulții sănătoși.(19, 20)

Pentru populația pediatrică cu FR, însă, ghidurile pentru evaluarea inițială și monitorizarea ulterioară sunt bazate pe dovezi limitate(21, 22, 23).

A fost efectuat doar un studiu pediatric prospectiv, care a identificat rezultate similare cu cele din studiile efectuate pe loturi de adulți cu FR. În acest studiu, alterările capilarelor caracteristice sclerodermiei sistemice au avut o corelare semnificativă cu evoluția spre afecțiunile din spectrul sclerodermiei. Evoluția spre alte maladii difuze de țesut conjunctiv nu a putut fi prezisă de alte tipuri de alterări capilare.

Anticorpii antinucleari. O metodă de screening, folosită pe larg la copii este testarea serologică pentru anticorpi antinucleari (ANA). Titlurile înalte de ANA, sunt sugestive pentru MDȚC. Anticorpii împotriva a unui sau mai multor antigene extractibile (ENA) (24, 25) sugerează prezența unei colagenoze specifice, precum sclerodermia, sindromul Sjogren, LES. Anticorpii ANA și anti-ENA sunt marker diagnostic importanți a multor boli reumatice, unele chiar fiind parte din criteriile diagnostice.

Un studiu caz-control recent, publicat în 2022, a avut scopul de a identifica valoarea capilaroscopiei pentru

diferențierea FRP și FRS la copiii și adolescenții cu FP. Din 83 pacienți, cu vârsta medie de $15,4 \pm 2,3$ ani, 78,3% au fost clasificați ca FRP și 21,7% FRS. Durata monitorizării a fost de $6,4 \pm 3,2$ ani. Pacienții cu FRS au avut diverse colagenoze, și doar unul din ei au evaluat spre SSc. Dintre parametrii capilaroscopiei, doar pierderile capilare au fost asociate cu FRS ($p=0,01$). Într-un model de regresie logistică multivariată, care include ANA, pierderile capilare au o valoare predictivă independentă (OR 3,98, CI 95% 1.22-12.99). Pierderile capilare au o sensibilitate de 44% și o specificitate de 84% pentru FRS. Sensibilitatea și specificitatea a capilaroscopiei în combinație cu ANA a fost de 66,7% și 84,4% respectiv.

Acest studiu a evidențiat faptul că, deși la adulți FRS este cel mai frecvent cu SSc, la copii și adolescenți, FRS evoluează mai frecvent în alte colagenoze, caracterizate prin abnormalități capilare mai puțin evidente

Pierderile capilare, demonstrate prin capilaroscopie au fost asociate cu FRS. Însă, aceasta nu adaugă la valoarea predictivă a anticorpilor antinucleari. Alte caracteristici capilaroscopice nu au fost asociate cu FRS. Cu toate acestea, o specificitate de 84,4% și modul neinvaziv de examinare a pacientului, vorbesc despre un potențial major pentru screening-ul FRP(26).

Un alt publicat recent, prezintă primele date dintr-un studiu colaborativ, în care au fost analizate caracteristicile capilaroscopice a unei cohorte internaționale de copii și adolescenți. Descrierea s-a bazat pe definițiile consensului internațional al Grupului de studii al microcirculației în bolile reumatice EULAR. Aceste rezultate pot servi ca și cadru normativ pentru interpretarea rezultatelor capilaroscopiei în practica pediatrică.

Obiectivul studiului a fost aprecierea și descrierea tabloului capilaroscopic la copiii și adolescenții cu boli reumatice juvenile în comparație cu copiii sănătoși. A fost studiat un lot de 413 subiecți (vârsta medie 12.1 ani, 70,9% fete). Analiza cantitativă a parametrilor capilaroscopici a evidențiat un număr semnificativ mai mare sau mai mic în raport cu lotul de copii sănătoși în următoarele subgrupuri: pentru densitate – mai mică în ScSj, boală mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC), DMJ, SLE pediatric; pentru dilatări – mai mare în ScSj, MBȚC, DMJ; pentru hemoragii – mai mare în ScSj, BMȚC, DMJ, SLEj. Analiza calitativă a parametrilor capilaroscopici la copiii AJI, sclerodermie localizată (ScL) și FRP a evidențiat, că nu există diferențe cu copiii sănătoși, pe când SLEj și ScSj, BMȚC, DMJ, și SLEj au demonstrat paternuri non-specifice și sclerodermie, respectiv.

În concluzie, această analiză efectuată în baza registrului capilaroscopic la copiii cu boli reumatice juvenile

stipulează că parametrii capilaroscopici la copiii cu colagenoze diferă semnificativ de copiii sănătoși(27).

Biomarkerii de injurie endotelială. Un studiu, a analizat relația dintre abnormalitățile calitative detectate prin capilaroscopie periunghială și concentrația unor biomarkeri (sE-selectina, endotelina-1, proteina C-reactivă înalt sensibilă (hsPCR)) și parametrii metabolismului lipidic la copiii și adolescenții cu fenomen Raynaud. Acest studiu a inclus un grup de 66 de pacienți (34 cu maladie difuză de țesut conjunctiv nediferențiat și 32 cu fenomen Raynaud secundar), cu vârsta cuprinsă între 6 și 19 ani și grup de control. În ambele grupuri a fost efectuată capilaroscopia periunghială, a fost evaluat nivelul unor biomarkeri (sE-selectina, endotelina-1, proteina C-reactivă înalt sensibilă (hsPCR)) și profilul lipidic. Nivelul de endotelină-1, sE selectină și hsPCR la pacienții din ambele grupuri cu FR a fost semnificativ mai înalt, iar nivelul de HDL semnificativ mai mic. Analiza prin regresie liniară multiplă a demonstrat, că capilarele gigante sunt asociate puternic cu valoarea sE-selectină ($p = 0,04$) și hsCRP ($p = 0,03$). Nivelul de colesterolul total și lipoproteina cu densitate mică (LDL) au fost determinate de arii avasculare ($p=0,02$). În concluzie, schimbările specifice capilaroscopice au fost asociate cu nivele sporite ale biomarkerilor de injurie endotelială și modificări în lipidogramă.(2)

Într-un studiu prospectiv observațional Gualtierotti et al. au evaluat relația dintre nivelul de markeri endoteliali la 82 pacienții cu FR, care au evaluat spre MDȚC. Rezultatele studiului au relevat nivele sporite de Il-6, factor von Willebrand și activator tisular al plasminogenului, la pacienții care au evoluat spre sclerodermie sistemică, chiar în absența anticorpilor antinucleari și modificărilor capilaroscopice.

Factorul von Willebrand (FvW) este o proteină multi-merică, care are două funcții critice în hemostaza primară. Prima – ea formează o punte dintre zonele de injurie vasculară a endoteliului pentru a asigura funcția trombocitară normală. De asemenea, promovează agregarea trombocitară. Alte funcții ale FvW sunt următoarele: extravazarea leucocitară și recrutarea pe suprafața celulelor endoteliale, reglarea activării complementului (funcții inflamatorii). De asemenea, are rol în angiogeneză, angiodisplazie, proliferarea celulară, apoptoza.(28)

Activatorul tisular al plasminogenului (AtP) este o protează serică, care se găsește în celulele endoteliale ale vaselor sangvine, și are rol în degradarea trombilor (fibrinoliză).(28)

Interleukina proinflamatorie Il-6 este o citokină multi-funcțională, care joacă un rol central în apărarea gazdei,

datorită multiplelor funcții imune și hematopoietice și potențialului de a induce răspuns de fază acută.

Il-6, are un rol bine cunoscut în patogeniza MDȚC, în special a ScS. A fost demonstrat, că nivelul acestei interleukine este marcat sporit în serul și în biopsiile tisulare la pacienții cu ScS.(29)

Un studiu publicat de Kundu et al., a evaluat nivelul de **S-nitrozotoli** în plasma pacienților cu scleroză sistemică și fenomen Raynaud. S-nitrozotolii sunt forme bioactive a oxidului nitric, care sunt implicate în semnalizarea celulară și reglarea redox a funcției vasculare. S-nitrozotolii circulă, predominant, sub formă de S-nitrozoalbumină. În studiul respectiv au fost apreciat nivelul de S-nitrozotoli la pacienții cu scleroză sistemică, la care metabolismul NO este anormal. Măsurările au fost raportate la vârstă, scorul capilar și cutanat, durata bolii. În rezultat, nivelurile de RSNO la pacienții cu fenomen Raynaud și la cei cu sclerodermie sistemică au fost semnificativ mai mici, în raport cu lotul de control. În sclerodermie sistemică, S-nitrozotolii plasmatici frecvent sunt sub limita de detecție.

Prin urmare, concentrația redusă de S-nitrozotoli este caracteristică pacienților cu sclerodermie sistemică și fenomen Raynaud și indică la perturbarea profundă a metabolismului oxidului nitric.(30)

Concluzie. Manifestarea clinică a dereglărilor microcirculației periferice este fenomenul Raynaud. FR poate fi atât izolat, cât și să anticipeze apariția sau să acompanieze debutul sau/și evoluția maladiilor difuze de țesut conjunctiv. Deși prevalența fenomenului Raynaud la copii este relativ mare, există puține studii despre metodele diagnostice, care ar permite diferențierea FRP de FRS la copii. Biomarkerii de injurie endotelială sunt investigații promițătoare, care au potențialul de a diferenția cât mai precoce pacienții cu FRP și FRS, astfel contribuind la un diagnostic și tratament timpuriu la pacienții cu colagenoze.

Bibliografie

1. Silva I, Teixeira G, Bertão M, Almeida R, Mansilha A, Vasconcelos C. Raynaud phenomenon. *Reviews in Vascular Medicine*. 2016;4-5:9-16.

2. Gorski S, Bartnicka M, Citko A, Żelazowska-Rutkowska B, Jablonski K, Gorska A. Microangiopathy in Nailfold Videocapillaroscopy and Its Relations to sE-Selectin, Endothelin-1, and hsCRP as Putative Endothelium Dysfunction Markers among Adolescents with Raynaud's Phenomenon. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):567.

3. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(1):101474.

4. Trapiella-Martínez L, Díaz-López JB, Caminal-Montero L, Tolosa-Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga-Argüelles D, et al. Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(8):796-802.

5. Zulian F, Lanzoni G, Castaldi B, Meneghel A, Tirelli F, Zanatta E, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2555-62.

6. Asadourian PA, Chen AZ, Aristega Almeida B, Gordon JK, Burge AJ, Fufa DT. Magnetic Resonance Angiography of the Hand Vasculature in Patients With Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Hand (N Y)*. 2021:15589447211064358.

7. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliodori K, Giuliano A, et al. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):371-7.

8. Bardehle F, Sies K, Enk A, Rosenberger A, Fink C, Haenssle H. Nailfold videocapillaroscopy identifies microvascular pathologies in psoriasis vulgaris: Results of a prospective controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(12):1736-44.

9. Santhosh P, Riyaz N, Bagde P, Binitha MP, Sasidharanpillai S. A Cross-Sectional Study of Nailfold Capillary Changes in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(6):873-8.

10. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v4-v11.

11. Herrick AL, Berks M, Taylor CJ. Quantitative nailfold capillaroscopy-update and possible next steps. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2054-65.

12. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, De Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(4):344-52.

13. Sebastiani M, Triantafyllias K, Manfredi A, Gonzalez-Gay MA, Palmou-Fontana N, Cassone G, et al. Nailfold Capillaroscopy Characteristics of Antisynthetase Syndrome and Possible Clinical Associations: Results of a Multicenter International Study. *J Rheumatol*. 2019;46(3):279-84.

14. Lambova SN. Microangiopathy in Rheumatic Diseases. *Life (Basel)*. 2023;13(2).

15. Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, Baildam EM, Macfarlane GJ, Silman AJ. Occurrence of Raynaud's

phenomenon in children ages 12-15 years: prevalence and association with other common symptoms. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3518-21.

16. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67-72.

17. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458.

18. Mostmans Y, Richert B, Badot V, Nagant C, Smith V, Michel O. The importance of skin manifestations, serology and nailfold (video)capillaroscopy in morphea and systemic sclerosis: current understanding and new insights. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):597-606.

19. Melsens K, Leone MC, Paolino S, Elewaut D, Gerli R, Vanhaecke A, et al. Nailfold capillaroscopy in Sjogren's syndrome: a systematic literature review and standardised interpretation. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):150-7.

20. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, De Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev.* 2018;17(4):344-52.

21. Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N, Ostojić P, Susić G, Stojanović R, Gacić D, et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(5):437-42.

22. Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert C, Piotto DP, et al. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 100(5):200-6.

23. Ingegnoli F, Herrick AL. Nailfold capillaroscopy in pediatrics. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1393-400.

24. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):715-21.

25. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(1):53-72.

26. Farenhorst CA, Roon AM, Gessel AI, Stel AJ, Bootsma H, Armbrust W, et al. Capillary microscopy is a potential screening method for connective tissue disease in children with Raynaud's phenomenon. *Pediatric Rheumatology.* 2022;20(1).

27. Melsens K, Cutolo M, Schonenberg-Meinema D, Foeldvari I, Leone MC, Mostmans Y, et al. Standardised nailfold capillaroscopy in children with rheumatic diseases: a worldwide study. *Rheumatology (Oxford).* 2022.

28. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132(2):132-40.

29. Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1).

30. Kundu D, Abraham D, Black CM, Denton CP, Bruckdorfer KR. Reduced levels of S-nitrosothiols in plasma of patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Vascular Pharmacology.* 2014;63(3):178-81.

© TIHAI OLGA¹, SPRINCEAN MARIANA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹, BARBOVA NATALIA^{1,2},
HALABUDENCO ELENA², EGOROV VLADIMIR^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

ASPECTE ALE DIAGNOSTICULUI PRENATAL LA FETUȘII CU MALFORMAȚII CONGENITALE CEREBRALE: PREZENTARE DE CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Cuvinte cheie: diagnostic, malformații congenitale cerebrale, fetuși, prenatal

Introducere. Actualmente diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) are o însemnătate deosebită în depistarea precoce a acestor boli genetice și implică diferite tehnici de screening, precum și metode de diagnostic prenatal invazive și neinvazive. *Scopul studiului:* cercetarea aspectelor de diagnostic prenatal în cadrul consultului medico-genetic la fetuși cu malformații congenitale cerebrale, prin prisma unui caz clinic. *Material și metode.* În cadrul studiului a fost examinată o femeie însărcinată (fătul) cu termenul 18 săptămâni de gestație, fătul fiind suspect pentru malformație congenitală cerebrală în cadrul unui sindrom genetic. Diagnosticul de malformație congenitală cerebrală (MCC) la făt a fost stabilit în baza datelor anamnestice, a istoricului genealogic, a rezultatelor ecografiei fetale, RMN cerebral fetal și examenului molecular-genetic. Varianta genetică a fost identificată pe baza aprecierii polimorfismului genetic al genelor ciclului folat MTHFR prin metoda Polimerase Chain Reaction (PCR) cu aprecierea statutului homozigot/heterozigot, cereotipare. *Rezultate.* Este descris cazul clinic al unei femei însărcinate cu termenul gestațional – 18 săptămâni, fătul a fost suspectat pentru MCC după efectuarea unui examen ecografic de rutină. Examenul asupra genelor ciclului folat (MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66), determinate prin metoda PCR, ADN matern, a constatat mutația în gena MTHFR677 (heterozigot după alela mutantă C/T); MTHFR1298 (heterozigot după alela mutantă A/C); MTR2756 (heterozigot după alela mutantă A/G); MTRR66 (heterozigot după alela mutantă A/G). Genotipul determinat este considerat ca fiind patologic. Studiul citogenetic prin amniocenteză (cariotipare fetală) a contribuit la stabilirea diagnosticului de sindrom Edwards. USG fetală: Capul fătului întârzie în dezvoltare, este mai mic decât 2SDs (Circumferința capului este de 24 mm). *Concluzii.* Cazul clinic prezentat în cadrul consultului medico-genetic a favorizat suspectarea unor patologii fetale, iar tehnicile de diagnostic prenatal au contribuit la diagnosticul precoce, în acest sens, la preîntâmpinarea nașterii unui copil cu MCC. Astfel, consultul medico-genetic beneficiază prevenirea riscului nașterii copiilor cu patologii congenitale.

SUMMARY

ASPECTS OF PRENATAL DIAGNOSIS IN FETES WITH CONGENITAL BRAIN MALFORMATIONS: CLINICAL CASE

Keywords: diagnosis, congenital brain malformations, fetuses, prenatal

Introduction. Prenatal diagnosis of congenital brain malformations (CBM) is currently of particular importance in the early detection of these genetic diseases and involves different screening techniques as well as invasive and non-invasive prenatal diagnostic methods. *Aim of the study:* to investigate prenatal diagnostic issues in the medico-genetic consultation of fetuses with congenital brain malformations through a clinical case. *Material and methods.* The study examined a pregnant woman (fetus) at 18 weeks gestation, with a suspected congenital brain malformation in a genetic syndrome. The diagnosis of congenital brain malformation (CBM) in the fetus was based on anamnestic data, genealogical history, fetal ultrasound, fetal brain IRM and molecular-genetic examination. The genetic variant was identified based on the assessment of genetic polymorphism of MTHFR folate cycle genes by Polymerase Chain Reaction (PCR) method with assessment of homozygous/heterozygous status, cereotyping. *Results.* The clinical case of

a pregnant woman with gestational term - 18 weeks is described, the fetus was suspected for CBM after routine ultrasound examination. Examination of folate cycle genes (MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66), determined by PCR method, maternal DNA, found mutation in the genes MTHFR677 (heterozygous after mutant allele C/T); MTHFR1298 (heterozygous after mutant allele A/C); MTR2756 (heterozygous after mutant allele A/G); MTRR66 (heterozygous after mutant allele A/G). The determined genotype is considered pathological. Cytogenetic study by amniocentesis (fetal karyotyping) helped to establish the diagnosis of Edwards syndrome. Fetal ultrasound: The fetal head is delayed in development, it is smaller than 2SDs (head circumference is 24 mm). *Conclusions.* The clinical case presented in the medico-genetic consultation favoured the suspicion of fetal pathologies, and prenatal diagnostic techniques contributed to early diagnosis, in this sense, to prevent the birth of a child with CBM. Thus, medical-genetic consultation benefits the prevention of the risk of giving birth to children with congenital pathologies.

Introducere. Diagnosticul prenatal al malformațiile congenitale cerebrale (MCC) constituie o problemă medico-socială majoră și o preocupare permanentă a specialiștilor din domeniul geneticii medicale, neurologiei pediatrie și științei medicale în genere. Potrivit datelor Registrului Național al MC (CSRGM) la nou-născuți din Republica Moldova în perioada 2011-2022 incidența anomaliilor SNC este 1,92 la 1000 de nou-născuți, dintre care anomaliile SNC ocupă 11% din toate anomaliile congenitale [1]. Potrivit datelor Registrului Central al Anomaliilor Congenitale (EUROCAT) incidența anomaliilor congenitale ale SNC în perioada 2011-2022 a fost de 1,03 la 1000 de nou-născuți. În lume incidența MC ale SNC este de la 0,17 până la 6,39 la 1.000 nou-născuți [2].

Consultul medico - genetic prenatal este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu țel de profilaxie a bolilor ereditare și congenitale, care soluționează două obiective de bază, una dintre acestea este profilaxia patologiilor ereditare, adică prevenirea apariției cazurilor noi de persoane bolnave în familie, și a doua, nu mai puțin importantă de consiliere psihologică pacienților ce sau adresat pentru sfat genetic și pentru a obține bunăstarea psihologică [3-5]. Aceste scopuri, pe de o parte se completează reciproc, pe de altă parte, pot fi contradictorii în situațiile când familia după consultație sau diagnostic prenatal se hotărăște să conceapă și să nască un copil [6]. În cadrul consultului medical, medicul de profil obține informație despre pacient și/sau familie în vederea analizei acesteia, reflecției și transmitere a acestei informații familiei pentru ca probandul și familia acestuia să poată aprecia situația familiei sale, așteptările și să ia o decizie de reproducere asistată pe această bază [7,8].

Scopul studiului: cercetarea aspectelor de diagnostic prenatal în cadrul consultului medico-genetic la feteșii cu malformații congenitale cerebrale, prin prisma unui caz clinic.

Material și metode. În cadrul studiului a fost examinată o femeie însărcinată (fătul) cu termenul 18 săptămâni de gestație, fătul fiind suspect pentru malformație

congenitală cerebrală. Diagnosticul de malformație congenitală cerebrală (MCC) la făt a fost stabilit în baza datelor anamnestice, a istoricului genealogic, a rezultatelor ecografiei fetale, RMN cerebral fetal, examenului molecular-genetic și cito-genetic. Variațiile genetice au fost identificate prin determinarea a 4 polimorfisme ale genelor ciclului folat MTHFR. Cariotiparea fetală a fost apreciată în urma efectuării amniocentezei cu studiul cito-genetic..

Rezultate. Un caz clinic al unei femei însărcinate cu termenul gestațional – 18 săptămâni, fătul a fost suspectat pentru MCC după efectuarea unui examen ecografic de rutină. Examenul clinico-genetic și interpretarea rezultatelor paraclinice și imagistice au permis diagnosticarea unei malformație congenitală cerebrală în cadrul unui sindrom genetic.

Un caz clinic al unei femei însărcinate cu termenul gestațional – 18 săptămâni, fătul a fost suspectat pentru MCC după efectuarea unui examen ecografic de rutină. Mama a fost preîntâmpinată pentru riscurile unei patologii posibile severe la făt și necesitatea unui examen complex. Examenul clinico-genetic și interpretarea rezultatelor paraclinice și imagistice au permis diagnosticarea unei MCC izolate la făt.

Caracteristica clinico-genetică a pacientului. În anul 2023 la IMSP Institutul Mamei și Copilului a fost internată gravidă X (32 ani) la 21 săptămâni de gestație.

Acuzele gravidei la internare: senzații că nu simte mișcările fătului timp de trei zile.

Anamnesticul vieții mamei: Născută la timp (38 săptămâni), alăptată la sân până la un an, unicul copil în familie.

Antecedente de viață mamei: La doi ani a suportat Varicelă. Patologii cronice somatice nu se atestă.

Anamnesticul epidemiologic: Infecția cu SARS CoV2, gripă sezonieră, TBC, hepatită virală-neagă.

Deprinderi nocive (mama, tata): tabacismul, alcool – neagă.

A fost efectuat testul AUDIT-C de diagnosticare a tulburărilor legate de consumul de alcool. Rezultatul – negativ.

Anamnesticul obstetrican-genicologic: Sarcina a I-a. Primul copil. Avorturi, pierderi de sarcini – absente. Nu a administrat acidul folic înainte de concepere și după concepere.

Examenul obiectiv: Starea generală a gravidei – de gravitate medie. Somatometrie: m = 78 kg (P3 – P10), h = 169 cm (P3– P10), IMC – 16.2 (N). Tegumentele curate,

palide, uscate. Orofaringele roz-palid, fără depuneri patologice. Auscultativ murmur vezicular, raluri nu se percep. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Aparatul digestiv: fără schimbări patologice. Aparatul reno-urinar: Semnul Giordani negativ bilateral. Mictiunile libere, indolore.

Examenul ginecologic: înălțimea fundului uterului și circumferința abdomenului corespunde vârstei de 21 săptămâni de gestație, BCF (bătăile cordului fetal) - 137 bătăi pe minut, prezentație craniană, poziția I.

Tabelul 1

Analiza generală de sânge

Data	Hb g/dL	Er 10 ¹² /l	Leu 10 ⁹ /l	Tb 10 ⁹ /l	N %	S %	E %	Limf %	M %	VSH mm/h
2023	92	5,34	8,22	548	72,1		0,5	17,4	9,3	3
2023	87	5,16	4,35	451	53,9		1,4	39	10	3

1. Analiza generală de sânge: anemia fierodeficitară gr I.

2. Analiza generală de urina: fără schimbări patologice.

3. Examenul biochimic de sânge: Nivelul seric de acid folic, vitamina B12, homocisteină – în limitele normei de vârstă. Ferum seric-3 mmol/L; Feritin-5,35 mg/L.

4. Examenul statutului hormonal: T3, T4, TSH, Anti-TPO, 17-OH, Progesteron: fără schimbări patologice.

5. Markerii funcției sistemului renină-angiotenzină-aldosteron: fără schimbări patologice.

6. Examenul molecular PCR-Infecții urogenitale: ADN-ul Clamydia trachomatis; ADN-ul Ureplasma urealyticum; Virusul de Herpes simplex (HSV I,II); Mycoplasma Hominis – toate cu rezultat negativ.

7. Screening-ul biochimic prenatal: bHCG; NT (în limitele normei); PAPP-A – 1356,00 (N-0,38). Risc pentru sindromul Down, Edvards – risc scăzut.

8. Test genetic: Examenul asupra genelor ciclului folat (MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66), determinate prin metoda PCR, ADN matern, a constatat mutația în gena MTHFR677 (heterozigot după alela mutantă C/T); MTHFR1298 (heterozigot după alela mutantă A/C); MTR2756 (heterozigot după alela mutantă A/G); MTRR66 (heterozigot după alela mutantă A/G). Genotipul determinat este considerat ca fiind patologic.

9. Studiul citogenetic prin amniocenteză (cariotipare fetală) a contribuit la stabilirea diagnosticului de sindrom Edwards, trisomia 18 la făt cu cariotipul 47XY+13.

10. USG fetală. Concluzie: Capul fătului întârzie în dezvoltare, este mai mic decât 2SDs (Circumferința

capului este de 24 mm). Alte rezultate ale biometriei fetale sunt scăzute pentru vârsta gestațională.



a



b

Fig. 1. Secțiune medio-sagitală ce evidențiază aspectul patologic al foselor craniene: a) 18 săptămâni, b) 21 săptămâni.

11. RMN fetal (fMRI): anencefalia congenitală. Lipsă substanței albe și cinușie în jurul lobului anterior și posterior.

Diagnosticul clinic: Anencefalia congenitală, determinată de o mutație a genelor ciclului folat. Sindrom Edwards (47 XY+13).

Concluzie: Gravida X, cu termenul de gestație 18 săptămâni, a fost suspectată pentru o MCC, ulterior, după examinare clinică, imagistică și molecular genetică a fost confirmat diagnosticul fătului: Anencefalia congenitală, determinată de o mutație în genele ciclului folat. Sindromul Edwards (47 XY+13).

Cazul a fost rezolvat prin întreruperea sarcinii după indicații medicale. După întreruperea sarcinii la făt a fost diagnosticat sindromul plurimalformativ.

Discuții. Malformațiile congenitale cerebrale pot fi asociate unor anomalii genetice sau mutații în gene, printre care și mutațiile în genele ciclului folat [9]. Tulburarea de neurulație care duce la anencefalie depinde atât de factori genetici, cât și de factori exogene. Aceste mutații în gena MTHFR reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze genetice ale anencefaliei congenitale (AC).

Anencefalia este o malformație multifactorială care se dezvoltă în perioada între a 21-a și a 28-a zi de gestație. Este un defect grav și nu este compatibil cu supraviețuirea. Copiii care sunt în viață la naștere mor în general în câteva ore, dar uneori supraviețuiesc câteva zile sau săptămâni.

Mecanismul patologic general acceptat al anencefaliei este secvența acrania-exencefalia-anencefalie. Eșecul neuroporului rostral de a se închide în jurul zilei postovulatorii 25 determină absența craniului, a meningilor și a mușchilor (acrania). Ulterior, creierul fetal iese în afară și este expus la lichidul amniotic (exencefalie). Acest proces provoacă distrugerea și degenerarea creierului (anencefalie).

Diagnosticul prenatal al anencefaliei se face cu ajutorul ultrasonografiei fetale, care arată absența creierului și a calvaria superioară orbitelor pe vederi coronale ale capului fetal. Diagnosticul ecografic al acestei afecțiuni este foarte precis și ar trebui să fie ușor de identificat la o examinare ecografică de rutină în al doilea sau al treilea trimestru sarcinii [7, 10].

Există multiple studii care sugerează o legătură strictă între acidul folic și dezvoltarea defectelor de tub neural (DTN), inclusiv anencefalia. Factorii de risc pentru AC includ: deficiența alimentară de acid folic; administrarea de valproat sau de antagoniști ai acidului folic, cum ar fi trimetoprim, fenobarbital [8]. Periconcepțional acid folic

este recomandat tuturor femeilor care sunt însărcinate sau care pot rămâne însărcinate. Doze mai mari de suplimente de acid folic sunt de obicei recomandate femeilor care iau medicamente anticonvulsivante sau care au avut o sarcină anterioară afectată de un defect a DTN. Studiile randomizate au arătat în mod constant că suplimentarea cu acid folic reduce incidența DTN.

Concluzii. Cazul clinic prezentat în cadrul consultului medico-genetic a favorizat suspectarea unor patologii fetale, iar tehnicile de diagnostic prenatal au contribuit la stabilirea diagnosticului precoce, în acest sens, la preîntâmpinarea nașterii unui copil cu MCC. Examenul prin studiu citogenetic (amniocenteza) a contribuit la stabilirea diagnosticului final de sindrom Edwards. Astfel, consultul medico-genetic beneficiază de prevenirea riscului nașterii copiilor cu patologii congenitale.

Bibliografie

1. Sprincean, M., Revenco, N., Ețco, L., Călcii, C., Lupușor, N., Hadjiu, S. 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.
2. Barbova N., Egorov V., Sprincean M., Halabudenco E. Monitoring of congenital anomalies in the population of Republic of Moldova. In: *European Journal of Human Genetics*. Glasgow, Scotland, United Kingdom, 2015, p. 427. ISSN 2344-3405
3. Бурлев В.А. Иммунохимическая диагностика пороков развития ЦНС у плода. В: *Вопросы охраны материнства и детства*, 1983, том 28, №2, с.41-43.
4. Tihai Olga, Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Călcii Cornelia, Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuznet Ludmila, Feghiu Ludmila, Revenco Ninel. Identificarea genelor implicate în sintetizarea acidului folic la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Abstract. EAN, 2022.
5. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991;338:131-137.
6. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. *Perinat. Dev. Med.* 2012. 17. 3-10.
7. **Sprincean M., Halabudenco E., Strătilă R., Secrieru V. et al.** The role of medical-genetic counseling and of prenatal diagnosis in the process of identification of congenital malformations. În: *Archives of the Balcan Medical Union. The official journal of the Balcan Medical Union*. Republica Moldova, 2013, p.58.

8. Wilkins-Haug L, Freedman W. Progression of exencephaly to anencephaly in the human fetus--an ultrasound perspective. *Prenat Diagn* 1991; 11:227.

9. Boulet SL, Yang Q, Mai C, et al. Trends in the postfortification prevalence of spinabifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:527.

10. Tihai Olga, Hadjiu Svetlana, Mariana Sprincean, Natalia Barbov, Vladimir Egorov, Ninel Revenco. The impact of folic acid metabolism on the development of congenital brain malformation in children: the effect of maternal genotype. *Revista Română SNPCAR*, 2022.

© CALISTRU IULIA^{1,2}, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, CONSTANTIN OLGA^{1,2}, ISTRATUC IRINA^{1,2},
CAPESTRU ELENA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA⁴, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,3}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

EPILEPSIA MIOCLONICO-ATONICĂ SAU SINDROMUL DOOSE LA COPII (CAZ CLINIC)

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Departmentul de Biologie Moleculară și Genetică Umană

⁴Centrul Național de Epileptologie

Cuvinte cheie: epilepsia mioclonică atonică, convulsii, tratament antiepileptic.

Introducere. Sindromul Doose (SD) este o formă rară de epilepsie caracterizată printr-o combinație de diferite tipuri de convulsii, inclusiv mioclonice, atonice și absențe. SD este unul de un interes deosebit din cauza potențialelor cauze genetice.

Scopul acestei lucrări a fost determinat de evaluarea profilului clinic, paraclinic și terapeutic al SD prin prisma unui caz clinic a unui copil de 11 ani.

Material și metode. Datele anamnestice, clinice, paraclinice și de tratament au fost preluate din fișa medicală. Pacientul a fost investigat prin metoda electroencefalografică (EEG), rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală și tomografie computerizată (CT) cerebrală. A fost studiată literatura de specialitate privind cazurile similare.

Rezultate. Copilul de la vârsta de 4 ani 8 luni dezvoltă crize polimorfe pe fundal somatic favorabil, agravarea stării are loc după suportarea infecției cu COVID-19, frecvența acceselor până la 11 crize/ 24 ore, tip absențe și tonico-clonice cu pierderea conștiinței, pe fon de tratament cu Depakine, Clobazam. La EEG: activitate epileptoidă temporo-frontală bilateral cu accent pe dreapta. În

timpul somnului s-a înregistrat un paroxism de 15 secunde. În stadiul a doilea al somnului s-a dezvoltat o criză tonico-clonică cu durată de 1,5 min. CT cerebral: prezente arii lezionale de encefalomalacie fronto-parietală și periventricular bilateral (posibil encefalită); lărgirea minimă a spațiilor cefalorahidiene intra- și extraaxiale. RMN cerebral inițial normal, ulterior s-a constatat edem difuz vasogenic al cortexului cerebral al lobilor parieto-occipitali bilateral, simetric; leucoaraoză periventriculară parietal bilateral, posibil postictal tranzitoriu. Convulsiile au fost sistate în urma tratamentului antiepileptic (valproate, barbiturice, benzodiazepine), corticosteroizi și terapie cu imunoglobuline intravenos.

Concluzii. Epilepsia mioclonico-atică este o formă complexă și rară de epilepsie care necesită o abordare terapeutică corectă. Scopul principal al tratamentului este de a controla crizele și de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului. Sunt necesare mai multe cercetări pentru a înțelege mai bine mecanismele care stau la baza SD, a recunoaște precoce patologia, pentru a dezvolta tratamente mai eficiente și a îmbunătăți pronosticul pentru persoanele cu această afecțiune.

© CALISTRU IULIA^{1,2}, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, CONSTANTIN OLGA^{1,2}, ISTRATUC IRINA^{1,2},
CAPESTRU ELENA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA⁴, SPRINCEAN MARIANA^{1,3}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

MYOCLONIC ATONIC EPILEPSY OR DOOSE SYNDROME IN CHILDREN (CASE REPORT)

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

²*Institute of Mother and Child*

³*Molecular Biology and Human Genetic Department*

⁴*National Center of Epileptology*

Key words: myoclonic atonic epilepsy, seizures, antiepileptic treatment.

Introduction. Doose syndrome (DS) is a rare form of epilepsy characterized by different types of seizures, including myoclonic, atonic, and absence. DS is one of particular interest because of potential genetic causes.

The purpose of this paper was determined by the evaluation of the clinical, paraclinical and therapeutic profile of DS through the clinical case of an 11-year-old child.

Material and methods. Anamnestic, clinical, paraclinical and treatment data were taken from the medical record. The patient was investigated through electroencephalography (EEG), nuclear magnetic resonance (MRI) and computerized tomography (CT) of the brain. The specialized literature on similar cases was studied.

Results. The child from the age of 4-year-and-8-months develops polymorphic seizures on a favorable somatic background, the worsening of the condition occurs after enduring the COVID-19 infection, the frequency of seizures up to 11 seizures/24 hours, type absences and tonic-clonic with loss of consciousness, in spite of treatment with Depakine, Clobazam. EEG: bilateral temporo-frontal epileptoid activity with emphasis on the right.

During sleep, a paroxysm of 15 seconds was recorded. In the second stage of sleep, a tonic-clonic seizure developed lasting 1.5 minutes. Cerebral CT presents lesional areas of bilateral fronto-parietal and periventricular encephalomalacia (possible encephalitis); minimal widening of the intra- and extraaxial cephalospinal spaces. Brain MRI initially normal, later diffuse vasogenic edema of the cerebral cortex of the parieto-occipital lobes was found bilaterally, symmetrically; bilateral parietal periventricular leukoaraiosis, possibly transient postictal. Seizures were stopped following antiepileptic treatment (valproate, barbiturates, benzodiazepines), corticosteroids and intravenous immunoglobulin therapy.

Conclusions. Myoclonic-atic epilepsy is a complex and rare form of epilepsy that requires a correct therapeutic approach. The main goal of treatment is seizures control and improve of the patient's quality of life. More research is needed to better understand the mechanisms underlying DS, to recognize early pathology, to develop more effective treatment and to improve the prognosis for people with this condition.

© CAPESTRU ELENA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CALCII CORNELIA^{1,2},
ITRATUC IRINA^{1,2}, CONSTANTIN OLESEA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII CU INFECȚIA SARS-COV-2

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Cuvinte-cheie: infecția SARS-CoV-2, manifestări neurologice, copii

Introducere. Până în prezent, puține studii au cercetat manifestările neurologice specifice la copiii cu infecția SARS-CoV-2. Prevalența raportată de către unele studii a implicării neurologice la acești copii variază de la 3,8% la 44%.

Scopul: studierea tipului manifestărilor neurologice la copiii cu infecția SARS-CoV-2.

Material și metode. Am analizat prospectiv pacienții care au avut manifestări neurologice asociate infecției cu SARS-CoV-2, cu vârsta de la 1 lună până la 5 ani, în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului. Am divizat aceste manifestări în funcție de tipul lor: specifice și non-specifice. Am utilizat testarea neurologică, teste de laborator și investigații imagistice precum electroencefalograma (EEG). Metode statistice: t-student test și indicele de încredere 95 C.

Rezultate. Din cei 138 de copii internați cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, doar 46 cazuri (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) au fost raportați cu manifestări neurologice. Din aceștia, 26 copii (56,5%; 95_{CI} 63,81-49,19) au prezentat manifestări neurologice specifice, printre care: encefalopatie toxic-infecțioasă – 21 (45,7%; 95_{CI} 38,36-53,04) cazuri, convulsii – 3 (6,5%; 95_{CI} 2,86-10,14) cazuri, miozită – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri; iar 20 (43,5%; 95_{CI} 36,19-50,81) cazuri au prezentat manifestări neurologice non-specifice: oboseală – 13 (28,3%; 95_{CI} 21,66-34,94) cazuri, cefalee – 5 (10,9%; 95_{CI} 6,31-15,49) cazuri și anosmie/ageuzie – 2 (4,3%; 95_{CI} 1,29-7,31) cazuri.

Concluzii. Deși majoritatea studiilor au demonstrat predominarea manifestărilor neurologice nespecifice, rezultatele obținute în acest studiu ne vorbesc despre faptul că copiii cu infecția SARS-CoV-2 sunt expuși riscului de a dezvolta manifestări neurologice specifice precum encefalopatia toxic-infecțioasă și convulsii.

© CAPESTRU ELENA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CALCII CORNELIA^{1,2},
ITRATUC IRINA^{1,2}, CONSTANTIN OLESEA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH SARS-COV-2 INFECTION

¹ *State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu” Department of Pediatrics*
² *PMI, Institute for Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

Keywords: SARS-CoV-2 infection, neurological manifestations, children

Introduction. To date, few studies have investigated the specific neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in children. The studies reported prevalences from 3.8% to 44% of neurologic involvement in children with SARS-CoV-2.

The aim: to study the type of neurological manifestations in children with SARS-CoV-2 infection.

Material and Methods. I analyzed prospectively the patients with neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection, aged from one month to 5 years, at Institute for Mother and Child. I divided these manifestations according to their type: specific and non-specific. I have used neurological testing, laboratory tests, and imaging investigations: electroencephalography evaluation (EEG). Statistic processing: t-student test and the confidence index 95 C.

Results. Of the 138 hospitalized children with confirmed SARS-CoV-2 – only 46 cases (33,3%; 95_{CI} 37,31-29,29) were reported with neurological manifestations. Of these, 26 children (56.5%; 95_{CI} 63.81-49.19) had specific neurological manifestations, including toxic-infectious encephalopathy 21 (45.7%; 95_{CI} 38.36-53.04) cases, seizures – 3 (6.5%; 95_{CI} 2.86-10.14), myositis – 2 (4.3%; 95_{CI} 1.29-7.31), and 20 (43.5%; 95_{CI} 36.19-50.81) cases presented non-specific neurological manifestations: fatigue – 13 (28.3%; 95_{CI} 21.66-34.94) cases, headaches – 5 (10.9%; 95_{CI} 6.31-15.49) and anosmia/ageusia – 2 (4.3%; 95_{CI} 1,29-7.31) cases.

Conclusions. Although most studies have demonstrated the predominance of non-specific neurological manifestations, the results obtained in this study tell us that children with SARS-CoV-2 infection are at risk of developing specific neurological manifestations such as toxic-infectious encephalopathy and seizures.

© CONSTANTIN OLGA^{1,2}, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, CALISTRU IULEA^{1,2},
CAPESTRU ELENA^{1,2}, ISTRATIUC IRINA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA³, HADJIU SVETLANA^{1,2}

PARTICULARITĂȚI ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI DRAVET: ANALIZA UNOR STUDII CLINICE

¹*Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*
²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*
³*Centrul Național de Epileptologie*

Cuvinte cheie: sindrom Dravet, canalopatie, terapie antiepileptică.

Introducere. Sindromul Dravet (DS) este o canalopatie determinată de mutația genei SCN1A, cauzând o formă foarte rară de epilepsie, cu crize polimorfe, evoluție progresivă și rezistență la medicația antiepileptică. Anume acest lucru a determinat revizuirea continuă a opțiunilor terapeutice actuale și promițătoare pentru tratamentul DS. În studii clinice a fost aprobat Stiripentolul, apoi Cannabidiol și Fenfluramină în tratamentul DS. Recent, un alt preparat – Soticlestat, a fost determinat ca un nou medicament promițător pentru tratamentul DS, deoarece are o eficacitate și siguranță bună. Cu toate acestea, eficacitatea și siguranța acestor medicamente nu a fost încă evaluată în totalitate.

Scopul: studiu prospectiv a datelor din literatura de specialitate pentru compararea și evaluarea eficacității și siguranței drogurilor antiepileptice în tratamentul DS.

Metode. A fost efectuată o analiză cu efect aleatoriu a 5 studii randomizate (RCTs) și 2 studii OLE pentru a evalua eficacitatea și siguranța medicamentelor antiepileptice în tratamentul DS.

Rezultate. A fost efectuată o analiză asupra datelor din literatură care a cuprins un număr de aproximativ 465 copii (vârsta analizată 2-18 ani) cu DS. Tratamentul

prin asociere la drogurile antiepileptice anterioare a Stiripentolului a definit o reducere cu 50% a frecvenței convulsiilor comparativ cu frecvența inițială. Studiile prin asocierea de Cannabidiol au determinat o eficiență de ≥50%, iar cele cu Fenfluramină – un rezultat favorabil în 75%. Privitor la asocierea tratamentului cu Soticlestat s-a obținut o eficiență în reducerea crizelor convulsive polimorfe din cadrul SD, până la ≥79%. În plus, ca indicatori de evaluare a siguranței tratamentului cu drogurile anriepileptice de generație nouă au fost definiți astfel de parametri ca, incidența efectelor adverse (AEs) și a efectelor adverse grave (SAEs) în timpul tratamentului.

Concluzie. Reieșind din criteriile studiate ce au sugerat determinarea nivelului siguranței și eficienței pe termen lung în tratamentul DS, s-a constatat că, terapia anticonvulsivantă cu Canabidiol este ușor inferioară în ceea ce privește indicatorii studiați. Soticlestatul, Fenfluramine și Stripentolul au o diferență mică în eficacitate, dar Soticlestat și Fenfluramină sunt mai sigure. Rezultatul cercetării denotă că, Soticlestat este probabil cel mai benefic medicament adjuvant anticonvulsiv, urmat de Fenfluramină. Necâtând că DS este cel mai studiat sindrom epileptic, cercetările privitor la tactica de tratament continuă.

© CONSTANTIN OLGA^{1,2}, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, CALISTRU IULEA^{1,2},
CAPESTRU ELENA^{1,2}, ISTRATIUC IRINA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA³, HADJIU SVETLANA^{1,2}

PATRICULARITIES IN THE TREATMENT OF DRAVET SYNDROME: ANALYSIS OF CLINICAL STUDIES

¹Medical State University „Nicolae Testemițanu”

²Hospital of Mother and Child Healthcare

³National Epileptology Center, Chisinau, Republic of Moldova

Keywords: Dravet syndrome, channelopathy, antiepileptic therapy.

Introduction. Dravet syndrome (DS) is a channelopathy caused by the mutation of the SCN1A gene, causing a very rare form of epilepsy, with polymorphic seizures, progressive evolution and resistance to antiepileptic medication. This has prompted ongoing review of current therapy and promising therapeutic options for DS treatment. Stiripentol, then Cannabidiol and fenfluramine, were approved in clinical trials for the treatment of DS. Recently, Soticlestat has been identified as a promising new drug for the treatment of DS, since it has good efficacy and safety. However, the effectiveness and safety of these drugs has not yet been fully evaluated.

Purpose: prospective study of literature data for comparison and evaluation of the efficacy and safety of antiepileptic drugs in the treatment of DS.

Methods. A randomized effect analysis of 5 randomized trials (RCTs) and 2 OLE studies was performed to evaluate the efficacy and safety of antiepileptic medicinal products in the treatment of DS.

Results. Following the analysis of literature and by evaluating clinical trials a total of 465 children between age of 2 and 18 years with DS were included in the study. Out of

the four drugs, Stiripentol registered a 50% reduction in the frequency of seizures compared to the initial frequency. Conducted studies with Cannabidiol treatment have shown an efficiency of $\geq 50\%$, and those with Fenfluramine resulted in favorable outcome in 75%. Regarding the treatment with Soticlestat an efficacy of $\geq 79\%$ in reducing polymorphic seizures in SD was identified. In addition, parameters such as the incidence of adverse effects (AEs) and serious adverse effects (SAEs) during treatment have been defined as safety assessment indicators.

Conclusion. Based on the studied criteria aimed to determine the level of safety and long-term effectiveness in the treatment of DS, it was found that anticonvulsant therapy with cannabidiol is slightly inferior in terms of efficacy and safety. The study revealed that Soticlestat, Fenfluramine and Stripentol have little difference in efficacy, but soticlestat and fenfluramine are safer. The results of the research indicate that Soticlestat is probably the best anticonvulsant adjuvant, followed by fenfluramine. Despite the fact that DS is one of the most studied epileptic syndrome, the treatment tactics are in continuous study.

© DUMINIK ELENA^{1,2}, CRIVCEANSCAIA LARISA^{1,2}

BENEFICIILE HIPOTERMIEI TERAPEUTICE LA NOU-NĂSCUȚII CU ENCEFELOPATIE HIPOXICO-ISCHEMICĂ

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Cuvinte-cheie: encefalopatia hipoxico-ischemică, hipotermie, terapie, nou-născuți.

Encefalopatia hipoxico-ischemică (EPHI) reprezintă o problemă de sănătate majoră la nivel mondial prin impactul economic-social semnificativ pentru multe țări din lume, inclusiv și Republica Moldova. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează global între 4 și 9 milioane de nou-născuți, care suferă de asfixie la naștere conducând la 1,2 milioane de decese și un număr aproximativ de sugari cu dereglări severe de dezvoltare, cum ar fi epilepsia, paralizie cerebrală. Tratamentul standard eficient utilizat în EPHI este hipotermia terapeutică care îmbunătățește supraviețuirea și prognosticul pe termen lung al copiilor.

Hipotermia terapeutică se inițiază în primele 6 ore de la naștere, fiind fereastra terapeutică în evenimentul hipoxic-ischemic. Terapia se menține timp de 72 de ore, cu

un control strict al temperaturii corpului nou-născutului. S-a demonstrat că hipotermia a fost efectivă în reducerea dereglărilor neurologice, în special la nou-născuții cu EPHI moderată sau severă cu îmbunătățirea prognosticului pe termen lung la aceștia. Studii randomizate au prezentat că utilizarea hipotermiei terapeutice a scăzut mortalitatea și a ameliorat prognosticul în privința neurodezvoltării la copiii.

Concluzii. Hipotermia terapeutică reduce sugestiv morbiditatea și mortalitatea nou-născuților cu EPHI. Mulți din cei care supraviețuiesc rămân cu sechele neurologice de diferit grad la programul de monitorizare follow-up, ceea ce demonstrează necesitatea asocierii mecanismelor neuroprotective în dinamică.

BENEFITS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Key-words: hypoxic-ischemic encephalopathy, hypothermia, therapy, newborns.

Hypoxic-ischemic encephalopathy (EPI) represents a major health problem worldwide due to the significant economic-social impact for many countries in the world, even the Republic of Moldova. The World Health Organization (WHO) estimates globally between 4 and 9 million newborns suffer from birth asphyxia leading to 1.2 million deaths and an estimated number of infants with severe developmental disorders such as epilepsy, cerebral palsy. The standard effective treatment used in EPI is therapeutic hypothermia which improves the survival and long-term prognosis of children.

Therapeutic hypothermia is initiated in the first 6 hours after birth, being the therapeutic window in the hypoxic-ischemic event. The therapy is maintained for 72

hours, with strict control of the body temperature of the newborn. Hypothermia has been shown to be effective in reducing neurological disorders, especially in neonates with moderate or severe EPI with improved long-term prognosis. Randomized trials have shown that the use of therapeutic hypothermia decreased mortality and improved neurodevelopmental prognosis in children.

Conclusion. Therapeutic hypothermia suggestively reduces the morbidity and mortality of newborns with EPI. Many of those who survive remain with neurological sequelae of varying degrees at the follow-up monitoring program, which demonstrates the necessity of associating neuroprotective mechanisms in dynamics.

© ISTRATUC IRINA¹, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, ANTOHI ANA³,
CAPESTRU ELENA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2}, CONSTANTIN OLESEA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA, HADJIU SVETLANA^{1,2}

SINDROMUL WEST: ASPECTE CLINICO-PARACLINICE

¹ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*,

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*,

³ *Centrul Național de Epileptologie*

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

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

Scopul lucrării este elucidarea aspectelor clinico-paraclinice specifice ale SW, pentru evidențierea caracteristicilor patognomonice cu scop de abordare precoce a diagnosticului.

Material și metode. S-au examinat 430 pacienți până la vârsta de 2 ani, spitalizați în secția de Neurologie a IMSP IMC, care au prezentat acuze de acces convulsive, 16 (3,7%) din ei au prezentat spasme epileptice. Pacienții au fost examinați prin metoda neurologică, encefalografică, imunologică metoda calitativă și imagistică. Evaluarea statistică a fost efectuată prin metoda raportului.

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

superioare și inferioare, care apăreau în serie la trezire, 14 (3,2%; ES 0,85) din ei au prezentat retard în dezvoltarea neuropsihică, la 11 (2,5%; ES 0,75) pacienți s-a confirmat electroencefalografic diagnosticul de SW. Rezultatele electroencefalografice în SW relevau următoarele modificări: 9 (81,8%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie tipică și 2 (18,2%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie modificată. Examinarea imunologică calitativă la CMV și HSV, la pacienții confirmați cu SW a prezentat următoarele rezultate: CMV IgM pozitiv – 1 (9,09%; ES 8,67) copil; CMV IgG pozitiv – 8 (72,72%; ES 13,43) copii; HSV IgM – pacienții erau negativ și HSV IgG pozitiv – 10 (90,90%; ES 8,67) copii. Imagistica prin RMN ne-a confirmat diagnosticul de scleroză tuberoasă la 1 (9,09%; ES 8,67) pacient. Pacienților a căror cauză nu a fost identificată le-a fost recomandat examenul molecular genetic.

Concluzii. Rezultatele studiului semnifică că SW rămâne a fi una dintre cele mai des întâlnite forme ale epilepsiei la copii, care se caracterizează prin manifestări clinice specifice și trasee electroencefalografice caracteristice, cauzele bolii fiind polimorfe cu implicare structurală a creierului.

© ISTRATUC IRINA¹, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, ANTOHI ANA²,
CAPESTRU ELENA^{1,2}, CALISTRU IULIA^{1,2}, CONSTANTIN OLESEA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA, HADJIU SVETLANA^{1,2}

WEST SYNDROME: CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES

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

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

The purpose of the study was to elucidate the clinical and paraclinical features of WS, and to show pathognomonic characteristics for early approach to diagnosis.

Material and methods. Was examined 430 patients up to the age of 2 years, who was admitted to IMPH MCI, who presented in complains the convulsive attacks. The 16 (13,4% of them presented epileptic spasms). The patients were examined by the neurological, encephalographic, qualitative immunology and neuroimaging methods. The statistical evaluation was performed by the ratio method.

Results. From 430 patients – 16 (3,7%, ES 0,91) of them had the complains: sudden movements in upper and lower limbs, which occurred serially on awakening, 14

(3,2%, ES 0,85) of them presented retardation in neuro-psychic development, in 11 (1,5%, ES 0,75) patients the electroencephalographic diagnosis of SW was confirmed. Electroencephalographic results in WS showed changes: 9 (81,8%; ES 11,63) patients – typical hypsarrhythmia and 2 (18,2%, ES 11,63) patients – modified hypsarrhythmia. The result of qualitative immunological examination for CMV and HSV shows the results: patients which was diagnosis with WS presented; CMV IgM – 1 (9,09%, ES 8,67), CMV IgG positive – 8 (72,72%; ES 13,43); HSV IgM – patients were negative, and HSV IgG positive – 10 (90,90%; ES 8,67). MRI imaging confirmed the diagnosis of tuberous sclerosis in 1 (9,09%, ES 8,67) patients. Molecular-genetic exams was recommended for patients whose cause was not found.

Conclusions. The results of the study shows that the SW remains one of the most common forms of epilepsy in children, which is characterized by specific clinical features and characteristic electroencephalographic tracks, the causes of disease are polymorphic with involvement brain structure.

