

Balanețchi Ludmila, Șciuca Svetlana

IMPACTUL INFECȚIEI CU ASPERGILLUS  
ÎN AFECTAREA PULMONARĂ LA  
COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Angela Ciuntu, Valeriu Gavriluța,  
Postolache S., Tatiana Băluțel, Jana Bernic

ESTE HEMODIALIZA O METODĂ  
EFICIENTĂ ÎN SINDROMUL  
HEMOLITICO-UREMIC LA COPII?

Feghiu Ludmila, Hadjiu Svetlana,  
Sprincean Mariana, Cuzneț Ludmila,  
Grîu Corina, Lupușor Nadejda,  
Călcii Cornelia, Groppa Stanislav

IMPACTUL ENCEFALOPATIILOR  
EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE  
ASUPRA NEURODEZVOLTĂRII

## MATERIALELE CONFERINȚEI NAȚIONALE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ DE PEDIATRIE „ACTUALITĂȚI ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ: PROVOCĂRI ȘI SUCESE”

### MATERIALS OF THE NATIONAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION IN PEDIATRICS “NEWS IN PEDIATRIC PRACTICE: CHALLENGES AND SUCCESSES”



MATERIALELE CONFERINȚEI  
NAȚIONALE CU PARTICIPARE  
INTERNAȚIONALĂ DE PEDIATRIE

MATERIALS OF THE NATIONAL  
CONFERENCE WITH INTERNATIONAL  
PARTICIPATION IN PEDIATRICS

„ACTUALITĂȚI ÎN PRACTICA  
PEDIATRICĂ: PROVOCĂRI ȘI SUCESE”

“NEWS IN PEDIATRIC PRACTICE:  
CHALLENGES AND SUCCESSES”

16 SEPTEMBRIE 2022  
EDIȚIE ONLINE

## CUPRINS

## CONTENTS

### ARTICOLE ORIGINALE

### ORIGINAL ARTICLES

<b>Balanetchi Ludmila, Șciuca Svetlana.</b> IMPACTUL ÎNFEȚIEI CU ASPERGILLUS ÎN AFECTAREA PULMONARĂ LA COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ	<b>8</b>	<b>Balanetchi Ludmila, Șciuca Svetlana.</b> THE IMPACT OF ASPERGILLUS INFECTION IN PULMONARY INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS
<b>Angela Ciuntu, Valeriu Gavriluța, Postolache S., Tatiana Băluțel, Jana Bernic.</b> ESTE HEMODIALIZA O METODĂ EFICIENTĂ ÎN SINDROMUL HEMOLITICO UREMIC LA COPII	<b>13</b>	<b>Angela Ciuntu, Valeriu Gavriluța, Postolache S., Tatiana Băluțel, Jana Bernic.</b> IS HEMODIALYSIS AN EFFICIENT METHOD IN HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN
<b>Feghiu Ludmila, Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Cuzneț Ludmila, Grîu Corina, Lupușor Nadejda, Călcii Cornelia, Groppa Stanislav.</b> IMPACTUL ENCEFALOPATIILOR EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE ASUPRA NEURODEZVOLTĂRII	<b>21</b>	<b>Feghiu Ludmila, Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Cuzneț Ludmila, Grîu Corina, Lupușor Nadejda, Călcii Cornelia, Groppa Stanislav.</b> IMPACT OF EPILEPTIC AND DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES ON NEURODEVELOPMENT
<b>Grîu Corina.</b> SECHELELE NEUROVEGETATIVE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU TUMORI CEREBELOASE	<b>32</b>	<b>Grîu Corina.</b> NEUROVEGETATIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CEREBELLOUS TUMORS IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD
<b>Popa Cristina, Stratan Valentina, Sprincean Mariana.</b> IMPACTUL CONSUMULUI DE TUTUN ASUPRA MICROBIOMULUI ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT	<b>37</b>	<b>Popa Cristina, Stratan Valentina, Sprincean Mariana.</b> THE IMPACT OF TOBACCO CONSUMPTION ON THE ORAL MICROBIOME IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA
<b>Tihai Olga, Hadjiu Svetlana, Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Racoviță Stela, Vladimir Egorov, Ninel Revenco.</b> EFECTUL GENOTIPULUI MATERN AL METABOLISMULUI ACIDULUI FOLIC ASUPRA DEZVOLTĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE CEREBRALE	<b>40</b>	<b>Tihai Olga, Hadjiu Svetlana, Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Racoviță Stela, Vladimir Egorov, Ninel Revenco.</b> EFFECT OF MATERNAL GENOTYPE OF FOLIC ACID METABOLISM ON THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL BRAIN MALFORMATIONS
<b>REVIU DE LITERATURĂ</b>		<b>REVIEW OF THE LITERATURE</b>
<b>Ciuntu Angela, Bernic Jana.</b> DIAGNOSTICUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE RENO-URINARE LA COPIL	<b>46</b>	<b>Ciuntu Angela, Bernic Jana.</b> DIAGNOSIS OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT IN A CHILD

---

## COMITETUL DE ORGANIZARE

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

**Prof. Arunas Valiulis**, Șef Clinica de Pediatrie a Institutului de Medicină Clinică al Facultății de Medicină, Universitatea din Vilnius (Lituania), Președintele al Societății Lituaniene de Pneumologie Pediatrică, Membru al Consiliului Academiei Europene de Pediatrie

**Prof. Mihai-Leonida Neamțu**, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)

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

**Asist. univ. Rodica Eremciuc**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Asist. univ. Vladimir Iacomi**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Asist. univ. Elena Dolapciu**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

---

## COMITETUL ȘTIINȚIFIC

**Prof. Ecaterina Stasii**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

**Prof. Svetlana Șciuca**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

**Conf. Tatiana Raba**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Conf. Ala Holban**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

---

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

„**Actualități în practica pediatrică: provocări și succese**”, **conferință națională online (2022 ; Chișinău)**. Materialele conferinței naționale cu participare internațională în pediatrie „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese” = Materials of the national conference with international participation in pediatrics „News in pediatric practice: challenges and successes”, [ediție online, 16 septembrie 2022, Chișinău] / comitetul științific: Ecaterina Stasii (președinte) [et al.]; comitetul de organizare: Ninel Revenco (președinte) [et al.]. – Chișinău : S. n., 2022 (Tipografia Taicom (Ridgeone Group)). – 82 p. : fig., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: USMF „Nicolae Testemițanu”, Soc. de Pediatrie din Republica Moldova. – Texte : lb. rom., engl. – Cuprins paral.: lb. rom., engl.

– Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – ISBN 978-9975-58-279-7 (PDF).

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

**A 16**



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL  
Comanda Nr. 05/1222  
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111  
taicom@taicom.md | www.taicom.md  
022-227-368 | 067-713-082

**Nadejda Lupușor, Adrian Lupușor, Mariana  
Sprincean, Cornelia Calcii, Cîrstea Olga, Ninel  
Revenco, Svetlana Hadjiu, Victor Vovc.**  
TULBURĂRILE DE SOMN LA COPII. INDICAȚII  
PENTRU POLISOMNOGRAFIE.

53

**Nadejda Lupușor, Adrian Lupușor, Mariana  
Sprincean, Cornelia Calcii, Cîrstea Olga, Ninel  
Revenco, Svetlana Hadjiu, Victor Vovc.**  
SLEEP DISORDERS IN CHILDREN.  
INDICATIONS FOR POLYSOMNOGRAPHY.

**Ninel Revenco, Silvia Foca, Angela Cracea, Rodica  
Eremciuc, Gaidarji Olga, Elena Nedalcova.**  
SPECTRUL COMPLICAȚIILOR OCULARE  
ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ  
VARIANTA OLIGOARTICULARĂ

57

**Ninel Revenco, Silvia Foca, Angela Cracea, Rodica  
Eremciuc, Gaidarji Olga, Elena Nedalcova.**  
SPECTRUM OF OCULAR COMPLICATIONS  
IN OLIGOARTICULAR ONSET OF  
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

---

CAZ CLINIC

---

CLINICAL CASE

**Jana Bernic, Gavriluța Valeriu, Marcova  
Nadejda, Băluțel Tatiana, Ciuntu Angela.**  
AGHENEZIA RENALĂ LA COPIL CU REFLUX  
VEZICO-URETERAL ÎN RINICHI DISTOPIAT PELVIN  
CONTRALATERAL. PREZENTARE DE CAZ CLINIC.

63

**Jana Bernic, Gavriluța Valeriu, Marcova  
Nadejda, Baluțel Tatiana, Ciuntu Angela.**  
RENAL AGENESIS IN A CHILD WITH VESICO-  
URETHRAL REFLUX. CASE PRESENTATION.

---

REZUMATE

67

---

ABSTRACTS

### Programul

Conferința națională cu participare internațională  
**„ACTUALITĂȚI ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ: PROVOCĂRI ȘI SUCESE”**  
 organizată de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” de comun  
 cu IMSP Institutul Mamei și Copilului sub egida Societății de Pediatrie din Republica Moldova  
 și în colaborare cu Academia Europeană de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie  
 „Grigore T. Popa” din Iași, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu și  
 Facultatea de Medicină de la Universitatea „Titu Maiorescu” din București (România)

16 septembrie 2022

Ediție online

Orele	Lector	Denumirea lucrării	Afilieri
09:00-09:45	<i>Înregistrarea on-line a participanților</i>		
09:45-10:00	<p><i>Cuvânt de salut</i>  <b>Acad. Emil Ceban, rector USMF ”Nicolae Testemițanu”</b>  <b>Acad. Stanislav Groppa, Prorector USMF ”Nicolae Testemițanu”</b>  <b>Prof. Ninel Revenco, Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova</b>  <b>Prof. Mihai-Leonida Neamțu, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)</b></p>		
<b>10:00-11:40</b>	<b>SESIUNEA I</b> <b>Moderatori: Prof. Arunas Valilulis (Lituania), Prof. Ecaterina Stasii</b>		
10:00-10:20	Prof. Arunas Valilulis	<b>Indoor air pollution, asthma, and other respiratory disorders in children/                      Poluarea aerului din interior, astmul bronșic și alte maladii respiratorii la copii</b>	Clinica de Pediatrie a Institutului de Medicină Clinică al Facultății de Medicină, Universitatea din Vilnius (Lituania)
10:20-10:40	Prof. Dr. Stela Goția / Conf. Olga Cîrstea	<b>Infecția respiratorie recurentă la copil</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași (România) / Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
10:40-11:00	Asis. univ. Dr. Adeline Larisa Pangratie	<b>Profilul pacientului cu pneumonie de etiologie bacteriană versus virală</b>	Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, Universitatea de Vest Vasile Goldiș din Arad (România)
11:00-11:20	Conf. Ala Holban	<b>Managementul febrei la copii, viziune actualizată</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

11:20-11:40	Conf. Tatiana Gorelco, Prof. Ecaterina Stasii	<b>Alergiile de sezon</b>	IMSP Institutul Mamei și Copilului Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
11:40-11:50	<i>Pauză</i>		
<b>11:50-13:50</b>	<b>SESIUNEA II</b> <b>Moderatori:</b> Prof. Dr. Smaranda Diaconescu (România), Conf. Tatiana Raba		
11:50-12:10	Prof. Dr. Smaranda Diaconescu	<b>Ingestia de corpi străini la copil în context pandemic</b>	Facultatea de Medicină de la Universitatea „Titu Maiorescu” din București (România)
12:10-12:30	Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu, Prof. Dr. Ingrith Miron, Șef lucr. Dr. Ancuța Lupu	<b>Principii de nutriție pentru sănătatea fizică și mentală a copilului</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași (România)
12:30-12:50	Asist. univ. Dr. Otilia Frasinariu Prof. Dr. Ingrith Miron Conf. Dr. Laura Mihaela Trandafir	<b>Probleme nutriționale la pacientul oncologic</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași (România)
12:50-13:10	Prof. Ala Donos	<b>Viziuni contemporane ale OMS privind infecția rotavirală la copii</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
13:10-13:30	Șef lucrări Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru	<b>Manifestări digestive în fibroza chistică la copil</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași (România)
13:30-13:50	Conf. Tatiana Raba, Dr. Anița Bîrca, Dr. Olesea Nicu	<b>Registrul unic al bolnavului celiac în experiența Republicii Moldova</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
13:50-14:00	<i>Pauză</i>		
<b>14:00-15:40</b>	<b>SESIUNEA III</b> <b>Moderatori:</b> Prof. Dr. Mihai-Leonida Neamțu (România), Prof. Angela Ciuntu		
14:00-14:20	Prof. Mihai-Leonida Neamțu	<b>Infecția de tract urinar la copil: aspecte, opinii și progrese recente</b>	Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (România)

14:20-14:40	Prof. Angela Ciuntu	<b>Aspecte clinico-paraclinice în malformațiile congenitale reno-urinare la copii</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
14:40-15:00	Șef lucrări Dr. Alina Murgu	<b>Lupusul sistemic la copil - particularități evolutive</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași (România)
15:00-15:20	Prof. Ninel Revenco, Conf. Angela Cracea, Dr. Silvia Foca, Asist. univ. Rodica Eremciuc, Asist. univ. Vladimir Iacomi	<b>Preparatul Golimumab în artrita juvenilă idiopatică la copii</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului
15:20-15:40	Dr. Ioana Grigore	<b>Tromboza cerebrală – complicație posibilă a infecției SarsCov2 la adolescent</b>	UMF „Grigore T. Popa” din Iași, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași (România)
15:40-15:50	<i>Pauză</i>		

<b>15:50-17:10</b>	<b>SESIUNEA TINERILOR CERCETĂTORI</b> <b>Moderatori:</b> Prof. Svetlana Hadjiu, Prof. Svetlana Șciuca		
15:50-16:00	Dr. Ludmila Balanețchi	<b>Impactul infecției cu Aspergillus în afectarea pulmonară la copilul cu fibroză chistică</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:00-16:10	Dr. Irina Moldovanu	<b>Polimorfismul modificărilor clinico-paraclinice la copii cu alergii la proteinele laptelui de vacă</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:10-16:20	Dr. Svetlana Liubarscaia	<b>Infecția ocultă cu virusul hepatitei B la copii</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:20-16:30	Dr. Olga Tihai	<b>Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii: efectul genotipului matern</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:30-16:40	Dr. Ludmila Feghiu	<b>Spasme epileptice la copii: aspecte clinico-electroencefalografice</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

16:40-16:50	Asist. univ. Stela Racoviță	<b>Particularitățile polimorfismului clinic și variații citogenetice în sindromul Klinefelter</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:50-17:00	Dr. Nadejda Lupușor	<b>Tulburările de somn la copii. Indicații pentru polisomnografie</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
17:00-17:10	Dr. Corina Grâu	<b>Sechelele neurovegetative postoperatorii la pacienții cu tumori cerebeloase</b>	Doctorand la Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
17:10-17:30	<b>Încheierea lucrărilor conferinței</b>		

**Comitetul organizatoric:**

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

Co-Președinte: **Prof. Arunas Valiulis, Șef Clinica de Pediatrie a Institutului de Medicină Clinică al Facultății de Medicină, Universitatea din Vilnius (Lituania), Președintele al Societății Lituaniene de Pneumologie Pediatrică, Membru al Consiliului Academiei Europene de Pediatrie**  
**Prof. Mihai-Leonida Neamțu, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)**

Membri: **Conf. univ. Olga Cîrstea, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Asist. univ. Rodica Eremciuc, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Asist. univ. Vladimir Iacomî, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Asist. univ. Elena Dolapciu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**

**Comitetul științific:**

Președinte: **Prof. Ecaterina Stasii, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**

Vice-președinte: **Prof. Svetlana Hadjiu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**

Membri: **Prof. Svetlana Șciuca, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Prof. Angela Ciuntu, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Conf. Tatiana Raba, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Conf. Ala Holban, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”**



## IMPACTUL INFECȚIEI CU *ASPERGILLUS* ÎN AFECTAREA PULMONARĂ LA COPILUL CU FIBROZĂ CHISTICĂ

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

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** *Aspergillus fumigatus*, fibroză chistică, infecție pulmonară, copii.

**Introducere.** În fibroza chistică (FC), 90% din morbiditate și mortalitate este o consecință a bolii pulmonare cronice supurative. Rolul agenților patogeni bacterieni în acest proces a făcut obiectul unor cercetări ample, printre care se enumeră *S.aureus*, *H.influenzae*, *Ps.aeruginosa*, fiind cei mai comuni agenți patogeni izolați din spută, dar și ciupercile filamentoase termotolerante precum *Aspergillus fumigatus*. **Material și metode.** Studiul include 32 copii cu FC. Diagnosticul de FC a fost confirmat prin testul sudorii și teste genetice. Infecția pulmonară cu *A.fumigatus* a fost confirmată prin titrul de Ac specifici IgA, IgG, IgM, nivelul seric IgE-*A.fumigatus*, iar funcția pulmonară a fost evaluată prin spirometrie. **Rezultate.** Pacienții au fost repartizați în 2 grupuri – lotul de bază (15 pacienți cu FC cu infecție pulmonară cu *A.fumigatus*) și lotul de control (17 pacienți cu FC, fără infecție cu *A.fumigatus*). Vârsta medie a pacienților din grupul de bază este de 12,2±1,06 ani (7,1 – 18 ani), pe când pacienții din lotul de control au vârsta medie de 9,9±1,43 ani (6 – 17 ani);  $p>0,05$ . Copiii cu FC confirmați cu infecție fungică cu *Aspergillus* au avut media pentru titrul Ac anti-*A.fumigatus* de 1:415±52,9. Pacienții cu infecție respiratorie cu *Aspergillus fumigatus* au înregistrat valori mai mici ale FVC cu o medie de 53,2±5,9%, comparativ cu copiii cu FC neinfecțați pulmonar cu *A.fumigatus*, care au înregistrat o medie a FVC de 61,3%±13,4% (indicele T statistic = 0,69,  $p<0,05$ ). Același lucru valabil și pentru valorile FEV<sub>1</sub>, responsabil de un sindrom obstructiv mai marcat la pacienții colonizați cu *Aspergillus*, care au înregistrat valori ale FEV<sub>1</sub> de 50,4±6,9%, comparativ cu pacienții din lotul de control, pentru care valoarea FEV<sub>1</sub> este de 61±14,1% (indicele T statistic = 0,81,  $p<0,05$ ). **Concluzii.** Infecția pulmonară cu *Aspergillus fumigatus* este asociată cu o deteriorare marcată a funcției pulmonare, cu impact atât obstructiv, cât și restrictiv.

### ABSTRACT

#### THE IMPACT OF *ASPERGILLUS* INFECTION IN PULMONARY INFECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

**Keywords:** *Aspergillus fumigatus*, cystic fibrosis, lung infection, children.

**Introduction.** In cystic fibrosis (CF), 90% of morbidity and mortality is a consequence of chronic suppurative lung disease. The role of bacterial pathogens in this process has been the subject of extensive research, including *S.aureus*, *H.influenzae* and *Ps.aeruginosa*, being the most common pathogens isolated from sputum, but also thermotolerant filamentous fungi such as *Aspergillus fumigatus*. **Material and methods.** The study includes 32 CF children. CF diagnosis was confirmed by sweat test and genetic testing. Pulmonary infection with *A.fumigatus* was confirmed by the titer of specific IgA, IgG, IgM antibodies, serum IgE-*A.fumigatus* level, and lung function was evaluated by spirometry. **Results.** The patients were divided into 2 groups – the base group (15 patients with CF with pulmonary infection with *A.fumigatus*) and the control group (17 patients with CF, without infection with *A.fumigatus*). The average age of the patients in the base group is 12,2±1,06 years (7,1 - 18 years), while the patients in the control group have an average age of 9,9±1,43 years (6 - 17 years);  $p>0,05$ . CF children confirmed with *Aspergillus* fungal infection had the mean anti-*A.fumigatus* Ac titer of 1:415±52,9. Patients with respiratory infection with *Aspergillus fumigatus* recorded lower FVC values with a mean of 53,2±5,9%, compared to children with CF without lung infection with *A.fumigatus*, who recorded a mean FVC of 61,3 %±13,4% (statistical T index = 0,69,  $p<0,05$ ). The same is true for FEV<sub>1</sub> values, responsible for a more marked obstructive syndrome in patients colonized with *Aspergillus*, who recorded FEV<sub>1</sub> values of 50,4±6,9% compared to control patients, for whom the FEV<sub>1</sub> value is of 61±14,1% (statistical T index = 0,81,  $p<0,05$ ). **Conclusions.** Pulmonary infection with *Aspergillus fumigatus* is associated with marked deterioration of lung function, with obstructive and restrictive impact.

**Introducere.** În fibroza chistică (FC), 90% din morbiditate și mortalitate este o consecință a bolii pulmonare cronice supurative. Boala pulmonară în FC este caracterizată prin infecție cronică progresivă și, clinic, prin acumularea de secreții la nivelul căilor respiratorii. Combinația dintre inflamația peretelui căilor respiratorii și secrețiile luminales are ca rezultat blocarea și remodelarea căilor respiratorii mici.

Tratamentul agresiv, țintit și cronic al infecției căilor respiratorii este pilonul managementului clinic, reducând declinul funcției pulmonare și îmbunătățind supraviețuirea. Introducerea modulatorilor de reglare a conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR) în practica clinică reduce, dar nu elimină exacerbările pulmonare și rata scăderii funcției pulmonare și nu va inversa afectarea pulmonară existentă (bronșiectazia).

Chiar și cu noile modalități de tratament care vizează disfuncția CFTR, infecțiile pulmonare vor rămâne problema majoră de prognostic în FC. Rolul agenților patogeni bacterieni în acest proces a făcut obiectul unor cercetări ample. Astfel, multiple studii relatează despre colonizarea pulmonară cu *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa*, fiind cei mai comuni agenți patogeni izolați din sputa pacienților cu FC. Un alt grup de microorganisme izolate frecvent din probele respiratorii cu FC sunt ciupercile filamentoase termotolerante precum *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* și *Aspergillus terreus* [11]. Cu toate acestea, impactul microorganismelor fungice precum *Aspergillus* asupra căilor respiratorii cu FC a început a fi recent studiat.

*Aspergillus* este o ciupercă filamentoasă saprofită omniprezentă, care proliferază mai mult în climatele calde și cu vânt. Temperatura de 37°C în arborele bronșic al pacienților favorizează producerea și diseminarea sporilor săi.

Ciupercile pot provoca probleme în fibroza chistică în două moduri: (1) o reacție de hipersensibilitate la *A.fumigatus*, inclusiv dezvoltarea aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA); (2) bronșita cu *Aspergillus*: infecția cu *A.fumigatus*, în absența ABPA, ce poate provoca deteriorări respiratorii care nu răspund la tratamentul cu antibiotice, ci la terapia antifungică [11].

Colonizarea cu *Aspergillus* poate fi tranzitorie sau cronică. Colonizarea cronică se definește fie de cel puțin 2 probe micologice de spută pozitive pe parcursul anului, fie de 3 probe micologice de spută pozitive în ultimele 6 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între fiecare probă. Colonizarea aspergilozei fungice și aspergilozei alergice bronhopulmonare pot avea un impact puternic asupra prognosticului FC [4]. O parte din dificultatea în definirea

rolului *A.fumigatus* în progresia bolii pulmonare cu FC constă în gama largă de răspunsuri ale gazdei care au ca rezultat stări clinice diferite. Tratamentul actual pentru aspergiloză implică utilizarea agenților antifungici precum azolii. Totuși, toate acestea sunt tratamente potențial toxice, cu un succes terapeutic variabil. O mai bună înțelegere a fiziopatologiei interacțiunilor gazdă-ciuperca, în special în etapele timpurii de colonizare, poate ajuta la dezvoltarea de noi strategii terapeutice.

**Epidemiologie.** *Aspergillus*, în special *Aspergillus fumigatus*, este una dintre principalele specii de ciuperci găsite în căile respiratorii în FC. Astfel, cele mai multe studii s-au concentrat pe *A.fumigatus* și au fost raportate rate de detecție variabile, cuprinse între 5,9% și 58,3% [2, 5, 9, 10, 12]. De asemenea, există studii care denotă colonizarea mixtă a speciilor *Aspergillus* până la 33% [13].

Studiile epidemiologice efectuate în Franța, Australia și în Grecia, au raportat că vârsta medie a pacienților la data primei izolări a *A.fumigatus* era de 12,9 ani, 9 ani și, respectiv, 13 ani [9]. Două studii mai recente au raportat o vârstă de achiziție de 16,4 ani (mediană, interval 12,2 – 22,0 ani) în Statele Unite [8], 13,5 ani (media, SD +/- 4 ani) în Franța [5] și 9,0 ani (mediana, interval 3,1 – 16,2 ani) în Regatul Unit [13]. Alte studii au defalcat prevalența colonizării cu *A.fumigatus* de 16,4% până la 28% la copiii cu vârsta <12 ani [13]. Saunders și colab. au arătat că copiii cu vârsta <12 ani au fost colonizați doar temporar într-o minoritate de cazuri (21%), majoritatea copiilor ≥12 ani (59%) fiind colonizați în mod persistent cu *Aspergillus*.

Colonizarea căilor respiratorii de către *A. fumigatus* are loc în urma inhalării conidiilor din aer, spori asexuați care sunt omniprezenți în mediul înconjurător. Acești spori sunt inhalați frecvent de oameni, iar diametrul lor mic (2 și 3μm) le permite să pătrundă cu ușurință în căile respiratorii inferioare ale tractului respirator. La indivizii sănătoși, inhalarea conidiilor de *A.fumigatus* este, în general, inofensivă, deoarece sunt îndepărtați eficient din căile respiratorii prin captarea în mucusul căilor respiratorii, fagocitate de către macrofagele căilor respiratorii și îndepărtate prin clearance-ul mucociliar. Înainte de germinare, ele nu evocă niciun răspuns imun. Cu toate acestea, în circumstanțele în care aceste mecanisme de apărare innăscute sunt compromise, ca în FC, conidiile persistă în interiorul căilor respiratorii. Aici ele pot germina și forma hife care pot invada stratul epitelial provocând leziuni tisulare. *A.fumigatus* secretă carbohidratul complex galactosaminogalactanul pe suprafața sa hifală, care ascunde β-glucanul din sistemul imunitar și mediază aderența la galectină - proteină pe suprafața epitelială. Ulterior, conidiile și hifele secretă, de asemenea, alergeni

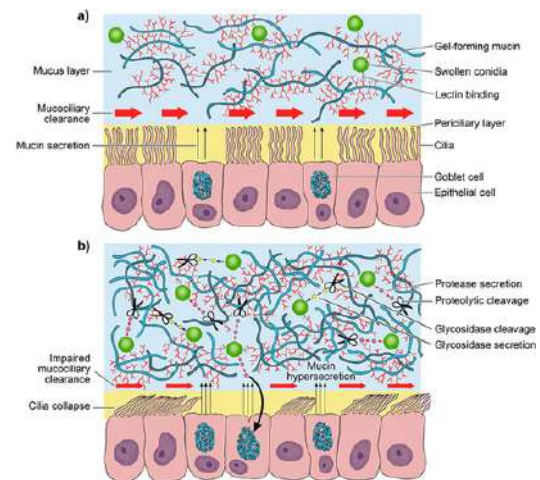
și gliotoxină, care s-a dovedit a interfera cu fagocitoza conidiilor inhalate, împiedicând eliminarea lor din căile respiratorii. S-a demonstrat că gliotoxina, în asociere cu afectarea epitelială, încetinește bătaile ciliare, poate prin inducerea apoptozei, cu consecința reducerii clearance-ului conidiilor germinative.

Pentru a coloniza eficient căile respiratorii, conidiile trebuie să adere în cele din urmă la epitelul sau membrana bazală a peretelui căilor respiratorii, interacționând cu componente ale matricei extracelulare, cum ar fi laminina și fibrinogenul. Cu toate acestea, ca prim punct de contact pentru *A.fumigatus* după inhalare este bariera de mucus, un loc important al interacțiunilor conidie-gazdă. Detaliile acestor interacțiuni dintre mucus și *A.fumigatus* și modul în care se schimbă în mediul alterat al plămânului cu FC rămân neclare, dar pot fi cheie pentru înțelegerea susceptibilității pacienților cu FC la infecția cronică cu *A.fumigatus*.

Impactul *Aspergillus* asupra mucinelor căilor respiratorii. Pe lângă formarea de interacțiuni cu componentele barierei de mucus, *A.fumigatus* poate, de asemenea, să influențeze mucinele pentru a stabili o nișă în mucoasa căilor respiratorii. Speciile *Aspergillus* produc o varietate de proteaze care se găsesc fie intracelular, legate de peretele celular sau secretate. O serie dintre acestea au fost identificate ca factori de virulență presupuși și par să joace un rol în dezvoltarea bolilor alergice, cum ar fi ABPA. Degradarea proteolitică a mucinelor a fost observată anterior la *Candida albicans* și la *Ps.aeruginosa* [2, 8] și s-a demonstrat, de asemenea, că *A.fumigatus* degradează atât mucinele, cât și carbohidrații [5]. Acțiunea proteazelor *Aspergillus* asupra mucinelor intacte ale căilor respiratorii nu a fost încă explorată, dar există o serie de motive pentru care *A.fumigatus* poate beneficia de pe urma degradării proteinelor mucinei. O posibilitate este utilizarea mucinelor ca sursă de carbon, care s-a dovedit că apare într-un număr de bacterii. Degradarea mucinelor modifică, de asemenea, proprietățile biofizice ale mucusului, probabil pentru a oferi o nișă mai favorabilă, permițând *A.fumigatus* să pătrundă mai ușor bariera de mucus. Pe lângă utilizarea proteazelor pentru degradarea mucinelor, *A. fumigatus* secretă și glicozidaze care degradează glicanii de mucină [5].

Degradarea mucinelor în acest mod ar putea permite lui *A. fumigatus* să utilizeze mucin-glicanii ca sursă de nutriție și să acționeze ca un mecanism pentru inhibarea captării în bariera mucusului căilor respiratorii pentru a preveni eliminarea din căile respiratorii. În microbiomul bogat al căilor respiratorii din FC, impactul proteazelor și glicozidazelor individuale nu poate fi luat în considerare izolat, iar infecția cu *A.fumigatus* poate depinde de

acțiunea agenților patogeni bacterieni din plămân pentru a compromite apărarea căilor respiratorii sau invers.



**Fig. 1. Mecanism de colonizare a căilor respiratorii cu *A.fumigatus*.**

S-a demonstrat că tratamentul cu antibiotice al infecțiilor bacteriene cauzează o scădere semnificativă a nivelului de *Aspergillus* în sputa pacienților cu FC, în ciuda faptului că nu are acțiune antifungică directă. Astfel, eliminarea infecțiilor bacteriene poate înrăutăți, în unele cazuri, sarcina fungică din plămânul cu FC, evidențiind natura complexă a interacțiunii dintre gazdă, bacterii și ciuperci din căile respiratorii inferioare în FC.

Conidiile inhalate sunt îndepărtate eficient din căile respiratorii sănătoase prin mecanisme precum clearance-ul mucociliar. Acest lucru este probabil facilitat de legarea lectinelor conidiene (de exemplu, FleA) la fragmentele de glican de pe mucinele formatoare de gel (MUC5AC și MUC5B), permițându-le să rămână prinse în bariera de mucus și ulterior îndepărtate din căile respiratorii. În fibroza chistică transportul mucociliar este afectat, împiedicând eliminarea agenților patogeni inhalați din căile respiratorii. Aici conidiile pot secreta proteaze și glicozidaze care degradează proteinele mucinei și carbohidrații, pentru a compromite proprietățile protectoare ale barierei de mucus. S-a demonstrat că activitatea proteazei *A.fumigatus* induce expresia MUC5AC în celulele epiteliale ale căilor respiratorii, ceea ce poate reprezenta un mecanism de apărare a gazdei împotriva *A.fumigatus* [6].

Influența infecției cu *Aspergillus* asupra funcției pulmonare. Persistența *Aspergillus* a fost asociată cu exacerbări pulmonare mai frecvente la copiii mai mari cu FC. În schimb, detectarea *Aspergillus* la sugari și copiii de vârstă preșcolară cu FC este considerată neobișnuită [7]. Mai

multe studii au investigat rolul colonizării *Aspergillus* asupra funcției pulmonare în FC cu rezultate contradictorii, raportând fie mai multe exacerbări pulmonare care necesită spitalizări și/sau parametri semnificativi mai scăzuți ai funcției pulmonare și/sau o scădere mai accentuată a funcției pulmonare în anii următori [2].

Noni și colab. au arătat că pacienții pediatrici (n =121, vârsta medie 14 ani) cu colonizare cronică cu *Aspergillus* ( $\geq 2$  culturi de spută pozitive/an) au avut un VEMS mai scăzut la momentul inițial și o deteriorare mai rapidă a funcției pulmonare în cei 7 ani după momentul inițial al studiului [13]. Cu toate acestea, alte studii nu susțin un efect independent al colonizării *Aspergillus* asupra funcției pulmonare [8, 10].

Într-o revizuire sistematică a lui Harun și colab., ce a inclus studii care descriu progresia funcției pulmonare de-a lungul vârstei la pacienții cu FC, doar 2 din 39 de publicații (între 1990 și 2015) au recunoscut colonizarea cu *Aspergillus* ca un posibil factor de risc, influențând declinul funcției pulmonare. Acest lucru reflectă faptul că infecția și boala cu *Aspergillus* nu au fost recunoscute ca având un rol major în declinul funcției pulmonare la pacienții cu FC, ceea ce duce la absența abordărilor sistematice de monitorizare a infecțiilor și bolii cu *Aspergillus* la pacienții cu FC, începând de la vârstă fragedă [13].

Alte studii efectuate pe culturi ale lichidului bronho-alveolar (LBA) cu specii pozitive de *Aspergillus*, au avut o boală pulmonară structurală semnificativ mai gravă și o progresie semnificativă a bolii pulmonare structurale. În plus, copiii care au cultivat vreodată specii de *Aspergillus* din LBA în primii 5 ani de viață au experimentat o progresie mai rapidă a bolii pulmonare structurale în acei ani, ducând la o boală pulmonară structurală mai gravă la sfârșitul urmăririi [3]. Deși toți cei patru agenți patogeni comuni izolați din LBA (*A.fumigatus*, *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*, *S.aureus*) au fost asociați cu boala pulmonară structurală, speciile *Pseudomonas* și *Aspergillus* au prezentat cele mai puternice efecte și au fost singurii agenți patogeni asociați cu progresia viitoare a bronșiectaziei și boala pulmonară structurală generală.

Un sondaj efectuat în rândul consultaților de FC, pediatrici și adulți, din Marea Britanie, a arătat că o treime dintre respondenți au considerat colonizarea *Aspergillus* ca fiind potențial dăunătoare și, prin urmare, ar trata această afecțiune [1].

De asemenea, este important de menționat că majoritatea pacienților cu FC prezintă o suprapunere considerabilă între izolarea cu *A.fumigatus* și infecția și colonizarea cu alți agenți patogeni importanți, cunoscuți că accelerează boala pulmonară în FC, inclusiv *Ps.aeruginosa*, *S.aureus*,

*H.influenzae* sau *St.pneumoniae*. Aceste coinfecții pot fi factori de confuzie importanți atunci când se studiază funcția pulmonară la copiii cu colonizare cu *A.fumigatus*. În acest context, trebuie luată în considerare și starea de nutriție [11].

Izolarea *Aspergillus* din lichidul bronho-alveolar. Culturile din LBA au arătat un randament mai mare de izolare a *A.fumigatus* comparativ cu probele de spută prelevate în aceeași perioadă. Date valoroase au fost obținute în urma unui studiu retrospectiv efectuat pe o durată de 8 ani (09.2002 – 08.2010) care implică o cohortă de 51 de copii cu diagnosticul confirmat de FC. Studiul se bazează pe examenul microbiologic al probelor de spută și LBA, în urma căruia s-a constatat că examenul microbiologic al LBA pare superior la detectarea infecției cu *A.fumigatus* a căilor respiratorii inferioare comparativ cu probele de spută; prin urmare, prezența acestui organism poate fi subestimată, în special la copiii mici, care nu pot expectora [11].

**Material și metode.** Am efectuat un studiu retrospectiv, care include o cohortă de 32 copii cu fibroză chistică, pentru a putea elucidă relevanța clinică și impactul colonizării pulmonare cu *Aspergillus fumigatus* asupra copiilor cu FC din Republica Moldova. Diagnosticul de FC a fost confirmat prin testul sudorii și teste genetice pentru detectarea mutației CFTR. Infecția pulmonară cu *Aspergillus fumigatus* a fost confirmată prin titrul de Ac specifici IgA, IgG, IgM, nivelul seric IgE-*A.fumigatus*, iar funcția pulmonară a fost evaluată prin spirometrie (în special valorile FVC și FEV<sub>1</sub>).

**Rezultate și discuții.** Pacienții au fost repartizați în 2 grupuri – lotul de control și lotul de bază. Grupul de bază include 15 pacienți cu FC cu infecție pulmonară cu *A.fumigatus* (68,2%:95CI 45,1-86,1) și grupul de control include 17 pacienți cu FC care nu prezentau semne clinice sau paraclinice de infecție cu *A.fumigatus* (31,8%:95CI 13,9-54,9).

Vârsta medie a pacienților cu FC cu infecție fungică cu *A.fumigatus* este de 12,2 $\pm$ 1,06 ani, copiii având vârste cuprinse între 7,1 și 18 ani, pe când pacienții din lotul de control au vârsta medie de 9,9 $\pm$ 1,43 ani, copiii având vârste cuprinse între 6 și 17 ani; p>0,05.

Cercetările serologice la copiii cu FC confirmați cu infecție fungică cu *Aspergillus* au prezentat media pentru titrul de Ac anti-*Aspergillus fumigatus* de 1:415 $\pm$ 52,9 (titrul maxim cu valori 1:640, titrul minim 1:320 și mediana 1:320, Mo 1:320).

Pacienții cu infecție respiratorie cu *Aspergillus fumigatus* au înregistrat valori mai mici ale FVC cu o medie de

53,2±5,9% (valoarea maximă de 88%, valoarea minimă de 26%, mediana 49%, Mo 26%), comparativ cu copiii cu FC neinfecțati pulmonar cu *A.fumigatus*, care au înregistrat o medie a FVC de 61,3%±13,4% (valoarea maximă de 98%, valoarea minimă de 31%, mediana 59,5%, Mo 31%); indicele T statistic=0,69, p<0,05. Același lucru valabil și pentru valorile FEV<sub>1</sub>, responsabil de un sindrom obstructiv mai marcat la pacienții colonizați cu *Aspergillus*, care au înregistrat valori ale FEV<sub>1</sub> de 50,4±6,9% (valoarea maximă 88%, valoarea minimă 20%, mediană 44%, Mo 31%), comparativ cu pacienții din lotul de control, pentru care valoarea FEV<sub>1</sub> este de 61±14,1% (valoarea maximă 100%, valoarea minimă 31%, mediană 55%, Mo 31%), indicele T statistic=0,81, p<0,05.

Rezultatele mai multor studii sugerează că infecțiile precoce cu *Aspergillus* sunt un factor de risc independent pentru progresia crescută a bolii pulmonare la copiii mici cu fibroza chistică [8, 10]. Aceste constatări evidențiază necesitatea unui *screening* de rutină a infecțiilor cu *Aspergillus*.

Dificultățile în obținerea probelor de spută de la sugari și copii mici conduc, cel mai probabil, la o subestimare a prevalenței colonizării și infecției cu *Aspergillus* la această grupă de pacienți și exclude orice concluzie despre momentul în care pacienții cu FC dobândesc infecția cu *Aspergillus*.

**Concluzii.** Speciile de *Aspergillus* au devenit unul dintre cei mai des cultivați agenți patogeni fungici din tractul respirator inferior al persoanelor cu fibroză chistică, de aceea este crucial să se înțeleagă impactul și influența infecției cu *Aspergillus* asupra organismului. În cadrul studiului, *Aspergillus fumigatus* nu a fost izolat la sugari și copiii de vârstă preșcolară cu fibroză chistică.

Infecția pulmonară cu *Aspergillus fumigatus* la pacientul cu fibroză chistică este asociată cu o deteriorare marcată a funcției pulmonare, cu impact atât obstructiv, cât și restrictiv.

### Bibliografie.

1. Boyle M, Moore JE, Whitehouse JL, Bilton D, Downey DG. The diagnosis and management of respiratory tract fungal infection in cystic fibrosis: a UK survey of current practice. *Med Mycol*. 2018; <https://doi:10.1093/mmy/myy014>
2. Brandt C, Roehmel J, Rickerts V, et al. Aspergillus bronchitis in patients with cystic fibrosis. *Mycopathologia*. 2018; 183: 61–69.

3. Breuer O, Schultz A, Garratt L.W, et al. Aspergillus Infections and Progression of Structural Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. March 15 2020, vol. 201, nr. 6, 688-696.

4. Buia S., Dournesb G., Fayona M., et al. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) et mucoviscidose: mécanismes, diagnostic et alternatives théra-peutiques. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2021, vol. 38, Issue 5, 466-476.

5. Coron N, Pihet M, Frealle E et al. Toward the standardization of mycological examination of sputum samples in cystic fibrosis: results from a French multicenter prospective study. *Mycopathologia*. 2018; 183: 101–117.

6. Cowley CA, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillose and the role of mucins in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 2016. Vol.52, Issue 4, 548-555.

7. Harun SN, Wainwright CE, Grimwood K, Henning S. Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2019;74:125–131.

8. Hong G, Psoter KJ, Jennings MT et al. Risk factors for persistent Aspergillus respiratory isolation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018; <https://doi:10.1016/j.jcf.2018.01.008>

9. Noni M, Katelari A, Dimopoulos G, Doudounakis SE, et al. Aspergillus fumigatus chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34: 2235–2241.

10. Reece E, Segurado R, Jackson A, et al. Cocolonisation with Aspergillus fumigatus and Pseudomonas aeruginosa is associated with poorer health in cystic fibrosis patients: an Irish registry analysis. *BMC Pulm Med*. 2017; 17:70-017-0416-4.

11. Saunders R.V., Modha D.E., Claydon A., et al. Chronic Aspergillus fumigatus colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function. *Medical Mycology*, 2016, 54, 537–543.

12. Tang XX, Ostedgaard LS, Hoegger MJ, Moninger TO, Karp PH, McMenimen JD, Choudhury B, Varki A, Stoltz DA, Welsh MJ. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J Clin Invest*, 2016; 126: 879– 891.

13. Warris A., Bercusson A., Armstrong-James D. Aspergillus colonization and antifungal immunity in cystic fibrosis patients. *Medical Mycology*, 2019, 57,S118-126.

## ESTE HEMODIALIZA O METODĂ EFICIENTĂ ÎN SINDROMUL HEMOLITICO UREMIC LA COPII

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

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului: Secția de nefrologie, Secția de Hemodializă,  
Metode extracorporale și toxicologie

<sup>3</sup>Centrul Național Științifico- Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,  
Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** sindromul hemolitic uremic, copii, leziune renală acută

Sindromul hemolitic uremic (SHU) reprezintă expresia generală, multisistemică a microangiopatiei trombotice cauzate de toxina Shiga în urma infecției cu *Escherichia coli*. Epidemiologia care vizează în special populația pediatrică, precum și numeroasele complicații ale acestui sindrom, pledează pentru un prognostic nefavorabil, în condițiile unui diagnostic tardiv și a managementului incorect. În tabloul clinic se regăsește triada clasică de anemie hemolitică, trombocitopenie și leziune renală acută (LRA). Manifestările renale implică complicații care pe termen lung evoluează pînă la boală cronică renală (BCR), pe cînd cele extrarenale, cum ar fi ale sistemului nervos central (SNC), mai frecvent se soldează cu deces. În studiul nostru complicații extrarenale s-au înregistrat în 90,09% cazuri. Conduita terapeutică a copiilor evaluați a prevăzut terapia simptomatică și hemodializa care s-a efectuat în mai multe ședințe.

### SUMMARY

#### IS HEMODIALYSIS AN EFFICIENT METHOD IN HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN

**Keywords:** Hemolytic uremic syndrome, children, acute kidney injury

Hemolytic uremic syndrome is the general, multisystemic expression of thrombotic microangiopathy caused by Shiga toxin following *Escherichia coli* infection. Epidemiology, which mainly targets the pediatric population, as well as the numerous complications of this syndrome, advocates an unfavorable prognosis, in the conditions of late diagnosis and incorrect management. In the clinical picture there is the classic triad of hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal injury (AKI). Renal manifestations involve long-term complications that progress to chronic kidney disease (CKD), whereas extrarenal ones, such as central nervous system (CNS), more frequently result in death. In our study,

extrarenal complications were recorded in 90,09% of cases. The therapeutic conduct of the children evaluated provided symptomatic therapy and hemodialysis, which was carried out in several sessions.

**Introducere.** SHU reprezintă un complex de manifestări multisistemice, cuprinzînd triada clasică: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și afectare renală de diferit grad, de la modificări minore în analiza de urină, pînă la boala renală severă și cu o rată a mortalității în multe cazuri greu de apreciat, pînă la 3-10% [1, 6, 31]. Marea majoritate a cazurilor, în peste 90%, sunt asociate cu debut diareic indus de o infecție cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (STEC), dar mai frecvent tipul 0157:H7. SHU asociat diareei (D+) sau tipic (SHUt) este mai frecvent (80%–90%) decât SHU atipic [17, 1].

La copiii mai mici de cinci ani SHUt este cea mai frecventă cauză de LRA și a doua cauză a BCR. Predominanța în rândul copiilor s-ar explica prin particularitatea în expresia glomerulară a receptorului Stx (Gb3) la copii [23, 26].

În ceea ce privește distribuția geografică cercetările recente scot în evidență o frecvență mai mare în America de Nord, SHUt este diagnosticat la fiecare 2–3 copii din 100.000; în Europa, la 2 din 100.000 de copii sub 5 ani. În Argentina, unde SHUt este considerat endemic, incidența bolii ajunge la 17 din 100.000 de copii cu vârsta <5 ani, mai apoi o incidență relativ mai mică a fost raportată

în Italia (0,2 cazuri/100.000 de copii) [2, 21]. În prezent Regatul Unit are o incidență moderată de 1,2 la 100.000, dar aceasta crește de la 4,6 la 100.000 în Scoția, una dintre cele mai mari rate din lumea dezvoltată. Un studiu a estimat că anual la nivel mondial există în jur 4000 de cazuri de STEC-SHU, ducând la aproximativ 250 de decese. Se estimează că progresia de la infecția cu STEC la STEC-SHU are loc în 2-14% din cazurile sporadice și până la 20% în focare [36].

Peste (50%–69%) dintre pacienții necesită terapie de substituție renală (RRT) în faza acută a bolii, iar transplanturile renale ajung la 20% ca rezultat al complicațiilor dezvoltate în timp [16, 24, 32]. Având în vedere că SHU se apreciază mai frecvent la copiii de vârstă fragedă, în tratament se acordă prioritate dializei peritoneale. Unii autori afirmă că durata RRT mai mult de 7 zile prezintă un factor de risc pentru un prognostic nefavorabil. Totodată recuperarea completă a funcției renale este problematică pentru acei pacienți care au necesitat RRT pe o durată de 4 săptămâni [5, 13]. Datele *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) arată că 2,6% din transplanturi sunt efectuate la pacienți cu SHU [5, 22]. Posibilitățile reale ale asistenței medicale moderne a scăzut semnificativ rata mortalității (1%-10%) [8, 25].

Cercetările autorilor austrieci au furnizat date care indică faptul că, după 5 ani, 18% dintre pacienți au dezvoltat hipertensiune arterială și proteinurie, în timp ce după 1 an nu au existat simptome reziduale ale bolii. Deci, s-a ajuns la concluzia că pacienții cu SHU necesită a fi evaluați o perioadă de cel puțin 5 ani [5, 30].

**Scopul studiului** constă în actualizarea conceptelor etiopatogenetice, clinice, diagnostice, terapeutice, de prognozare în SHU la copii.

**Materiale și metode.** Studiul clinic a fost efectuat pe un lot de 11 copii cu SHU D+ internați și investigați în secția Nefrologie și Hemodializă, Metode extracorporale și Toxicologie IMSP Institutul Mamei și Copilului. Pentru aceasta s-au analizat fișe de urmărire a pacienților pe baza studiului foilor de observație în care am notat: vârsta, sex, mediul de proveniență, debutul bolii, anticidente personale, rezultatele examenului clinico-paraclinic. Pacienții luați în studiu au prezentat triada clinică:

- Anemie hemolitică microangiopatică ;
- Trombocitopenie;
- Leziune renală acută (creatinină serică > 35  $\mu\text{mol/l}$  la pacienți cu vârsta mai mică de 1 an, > 80  $\mu\text{mol/l}$ , la cei cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani).
- și prezența fragmentelor de eritrocite (schizocite) în frotiul sângelui periferic.

Diagnosticul s-a bazat pe date clinice (anamneză, examenul obiectiv) și pe date paraclinice (de laborator: hemoglobină, trombocite, leucocite, creatinină serică, ureea, estimarea ratei de filtrare glomerulară (eGFR), ionograma, ALAT, ASAT, bilirubină, LDH, complementul C3, debitul urinar, proteinurie). Explorări imagistice au inclus: ecografia renală, abdominală, ECO CG. Evaluarea funcției renale a fost efectuată după formula Schwartz.

**Rezultate și discuții.** Rezultatele acestui studiu confirmă datele din literatura de specialitate. În studiul dat indicațiile terapeutice au fost fundamentate pe criteriile clinice, imagistice, de laborator evaluate la toate etapele clinico-paraclinice ce a permis de a estima o multitudine de modificări sistemice. Repartiția cazurilor în funcție de vârstă medie a celor 11 pacienți (9 fete și 2 băieți) a constituit  $4.58 \pm 1.1$  ani, a predominat grupa de vârstă medie cuprinse între 7 luni și 10 ani. Distribuția copiilor în funcție de sex prezintă o predominanță a sindromului SHU la sexul feminin 81.81%, pe când datele din literatură estimează acest raport în favoarea sexului masculin. Din punct de vedere al mediului de proveniență majoritatea pacienților au fost din mediul urban (72 %). Studiul arată că peste 90 % din cazuri pacienții au prezentat tabloul clinic de SHU primăvara - vara. Manifestările clinice la pacienții luați în studiu au fost foarte variate, iar debutul fiind înșelător cu prezentare de simptomatologie nespecifică. Pacienți din lotul luat în studiu au prezentat simptomatologie dominată de diaree și dureri abdominale, iar diareea sangvinolentă a fost prezentă la 81.81 % din copii cu SHU. Doar 2 copii la internare în serviciul de nefrologie au prezentat oligurie ca simptom predominant, pe când la ceilalți 9 pacienți oliguria sau anuria s-a asociat la etapele clinico-evolutive a aflării în staționar. La marea majoritate oliguria s-a asociat în ziua a 5-a de la debut. La 2 copii am decelat paloarea excesivă a tegumentelor, nuanța lor icterică și modificări cromatice a urinei în brun. La majoritatea pacienților cu SHU a debutat au avut un debut cu vome unice sau repetată (54.5 %), deshidratare și febră (respectiv 81.81%). Am stabilit, că timpul mediu de la debutul fazei prodromale până la diagnosticul confirmat de certitudine a constituit 7 zile, iar durata medie de spitalizare -  $31 \pm 2.0$  zile, cu limitele cuprinse între 11 și 60 de zile. Un rol important le-a revenit investigațiilor bioumorale. Astfel, valoarea medie a hemoglobinei la internare a fost de  $63 \pm 3.37$  / dL, activitatea serică a LDH-ului,  $3033 \pm 44$  U/L, ce poate fi interpretat drept un marker al hemolizei, iar numărul mediu de trombocite la internare a constituit  $28.89 \pm 6.5$ ; La 1 pacient s-au înregistrat trombocite unice, și clinic s-a manifestat prin sindrom hemoragic cutanat.

Semne concludente de afectare severă a funcției glomerulare au fost decelate la pacienții care au dezvoltat sindrom de retenție azotată, la care valoarea medie a creatininei serice înregistrând  $368.56 \pm 64, 2 \mu\text{mol/l}$ , pe când la 2 copii valorile maxime a creatininei serice au fost  $680 \mu\text{mol/l}$  și respectiv  $530 \mu\text{mol/l}$ . O valoare marcat crescută s-a determinat și la evaluarea biochimică a ureei sanguine care a prezentat o valoare medie de  $37.1 \pm 7 \text{ mmol/l}$ . Explorarea funcției renale a fost efectuată în contextul estimării ratei filtrării glomerulare (eRFG) cu ajutorul formulei Schwartz, care în mediu a constituit valoarea  $14,3 \pm 1,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Astfel răspunsul biochimic a apărut la toți pacienții luați în studiu.

Complicațiile extrarenale au fost prezente la 90.9% din cazuri, iar manifestările gastro-intestinale s-au prezentat sub formă de colită hemoragică, pancreatita și chiar cu alterarea funcției exocrine, hepatită toxică, apendicită acută. Complicațiile cardiace au fost diagnosticate la 5 pacienți (45.45%), care la etapele clinico-evolutive au asociat hipertensiune arterială, iar 1 pacient, conform datelor ecocardiografiei și celor clinice au prezentat insuficiența valvei tricuspide gr. II, insuficiența valvei mitrale gr. I, hipertensiune pulmonară moderată  $40 \text{ mm/Hg}$  și insuficiență cardiacă CF II NYHA. Edem pulmonar au prezentat 2 pacienți la internare, iar complicații neurologice au asociat 7 pacienți: (convulsii - 2 pacienți, encefalopatie - 3 pacienți, edem cerebral - 2 pacienți). Am decelat la 54,54% din pacienții lotului luat în studiu diselectronemie manifestată prin hiperkaliemie, hiponatriemie sau hipocalcemie. Trebuie menționat faptul, că tratamentul prin hemodializă a fost inițiat la 54.54% din pacienți diagnosticați cu SHU la care au prezentat următoarele criterii: ureea  $> 100 \text{ mg/l}$ , creatinină serică  $> 5 \text{ mg/l}$ , clearance-ul creatininei endogene  $< 7-10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , acidoză metabolică, hiperkaliemie, hiperhidratare, uremie.

Numărul maxim de ședințe de hemodializă a constituit 9-11 ședințe și numai la a 11 zi de la inițierea hemodializei, a început să se restabilească, diureza, iar creatinina serică și urea au prezentat tendința de a scădea. Menționăm că chiar în prezența poliuriei, în faza inițială de recuperare a funcției renale, a retenției semnificative de lichide, a fost necesar perfuzie intravenosă continuă cu Furosemid.

Strategia terapeutică simptomatică a avut ca scop resuscitării volemiei prin perfuzii endovenoase cu Sol. NaCl 0.9%, iar terapia de substituție în anemia severă s-a efectuat cu perfuzii de eritrocite și plasmă proaspăt congelată, albumină.

Am înregistrat un deces a unui pacient cu SHU care a dezvoltat insuficiență poliorganică, la care oliguria s-a instalat la a 4 zi după debutul scaunelor diareice frecvente

(6-10), vomă repetate. La pacientul dat SHU a asociat complicații ca pleurezie, ascită, hipertensiune arterială, pancreatită.

**Discuții.** Rezultatele studiului retrospectiv efectuat înglobează datele obținute prin analiza statistică a unui eșantion de 11 pacienți. Datele obținute arată că SHU este cea mai frecventă cauză de leziune renală acută, iar 50%-69 % dintre pacienți necesită terapie de substituție renală în faza acută a bolii.

Studiile recente ne demonstrează că STEC-SHU este definit patogenetic ca o anemie hemolitică non-imună, trombotică microangiopatică și prezintă caracteristicile clinice ale afecțiunilor din grupul microangiopatiilor trombotice (TMA). În mod clasic, în mecanismele patogenice inițial sunt implicate arteriolele și capilarele, prezentând leziuni endoteliale cât și formarea de fibrină și trombi producând modificări specifice anatomice ca endotelioza, mezangiolioliza, îngroșarea peretelui vascular și apariția contururilor duble ale membranei bazale glomerulare. În toate cazurile Shiga-toxina (stx) la penetrarea în celulele endoteliale prin receptorii Gb3 cu întreruperea ulterioară a sintezei proteinelor după includerea în reticulul endoplasmatic.

Datele obținute demonstrează că leziunile vasculare, formarea trombilor asociază trombocitopenie ca rezultat la agregarea trombocitelor, pe când anemia hemolitică este cauzată de forțele exagerate, pe care le suferă eritrocitele atunci când contactează cu endoteliul lezat. Deci la asocierea anemiei au rol factorii ca hemoliza, inhibarea eritropoezei, scăderea eritropietinei renale, scăderea duratei de viață a hematiilor, hemodiluția, leziuni ale măduvei eritroformatoare etc. Iar fluxul microcirculator redus și anemia duc la ischemie multi-sistemică și la dereglări pluriviscerale. Actualmente există multe argumente care pledează pentru rolul ischemiei în afecțiunile renale. În special odată declanșat acest mecanism produce hipoirigație renală și alte elemente agravante, ca leziuni hipoxice avansate etc. [6, 17, 36].

Datele obținute arată că manifestările clinice ale SHU sunt în general nespecifice, și preponderent se manifestă prin paloare, icter, oboseală, dificultăți de respirație, oligurie și edeme, dar în marea lor majoritate afebrili la debutul bolii. Factorii care evolutiv au contribuit la infecția cu STEC la STEC-SHU au fost vârsta fragedă, sexul feminin, diareea sangvină, medicamentele antimotilitate și leucocitoza [6].

Diareea apoasă însoțită de crampe abdominale, prezintă un fenomen tipic - o incubație de 24-72 de ore, care evoluează spre diaree sangvină în aproximativ 70- 90%. Vomele sunt prezente în 30% - 60% din cazuri, iar febra



este raportată la 30% dintre pacienți la debutul bolii. STEC-HUS se manifestă clinic în ziua a 7-a a bolii, dar poate apărea și până la 14 zile post infecție, foarte frecvent pe măsură ce simptomele gastrointestinale se ameliorează [7, 36].

Studiile au demonstrat că afectarea hematologică în SHU este caracterizată prin anemie hemolitică microangiopatică (MAHA), fapt confirmat de fragmentate de eritrocite (schistocite) prezente în sângele periferic și în special sunt însoțite de trombocitopenie [6]. Implicarea rinichilor la asocierea LRA, din cauza TMA, este prezentă la toți pacienții cu STEC-HUS și cel puțin 50% necesită terapie de substituție renală.

Într-un studiu efectuat de Luna M. și col., pe un lot de 44 de pacienți aflați în stare critică, 91% din ei au prezentat LRA în stadiul 3 și toți acești pacienți au beneficiat de terapie de substituție renală chiar în primele ore de la internare. Insuficiența renală persistentă la acest lot de 44 pacienți a fost peste 11% cazuri [19].

Chiar dacă manifestările extrarenale prezintă principala cauză a decesului (în special afecțiunile sistemului nervos central (SNC) în stadiul acut, la ceilalți pacienți prognosticul pe termen lung nu exclude alterarea afectării renale până la dezvoltarea BCR [6]. Studiile din literatura de specialitate confirmă că BCR are răsunet clinic aproximativ la vârsta de 8-9 ani de viață, iar faza terminală a BCR este diagnosticată la 1,4%-3,2% dintre pacienți. [5].

Implicarea SNC este diagnosticată la 15-50% dintre pacienții cu SHU, iar manifestările clinice variază de la somnolență la comă, convulsii, accident vascular cerebral și pierderea vederii de origine corticală, deseori fiind și cauza principală de deces a copiilor cu SHU [3, 27]. Mecanismele patofiziologice de implicare a SNC se datorează la o multitudine de factori, ca microangiopatia locală, hipertensiunea arterială, hiponatremia etc. Studiile actuale descriu o asociere semnificativă între hiponatremie și convulsii la pacienții cu SHU. Astfel 84 % dintre pacienții care prezentau convulsii au prezentat hiponatremie față de 50% dintre acei fără convulsii. Studiile arată că hiponatremia acută agravează edemul cerebral și crește hipertensiunea intracraniană [17].

Implicarea oculară la copiii cu SHU este rară, dar mulți autori au raportat hemoragii retiniene sau coroidale, cât și evenimente ischemice, cum ar fi retinopatia Purtscher-like ca rezultat al leziunilor microangiopatie trombotice [33]. Anais C. și al., au descris un caz unic, al unei paciente cu SHU la care s-a diagnosticat orbirea de origine periferică și centrală mixtă, cât și microangiopatie trombotică retiniană cu implicarea bilaterală a sistemului optic (nuclee geniculate laterale), dar cu recuperare

totală după 11 săptămâni de spitalizare și tratament ținut. Un studiu retrospectiv elvețian, a evaluat un lot de 69 de pacienți cu SHU, dar doar la trei (4%) a avut loc implicare oculară. La doi copii a fost constatată retinopatia Purtscher bilaterală, fiind prezente hemoragii multiple, exsudații și albire superficială a retinei, iar cel de al treilea copil a prezentat hemoragii intraretiniene centrale, izolate, bilaterale dar o formă mai ușoară de afectare oculară [3, 33].

Hipertensiunea arterială severă, la pacienții cu SHU este în special asociată cu afectarea neurologică sau insuficiență renală. Pentru 5%-15% dintre pacienți, hipertensiunea arterială persistă și după finalizarea fazei acute. Hipertensiunea arterială poate fi mascată la pacienții cu SHU, iar evaluările convenționale ale tensiunii arteriale ar putea să nu fie adecvate. Hipertensiunea arterială a fost decelată mai frecvent la pacienții cu vârsta sub 1 an și la debutul bolii [6].

La 8% până la 29% dintre pacienți, au fost prezente și alte manifestări extarenale ca colita ulcero-necrotică perforantă, colecistita, pancreatita acută, diabetul zaharat, disfuncția miocardică, rhabdmioliza și leziunile cutanate ulcerativ-necrotice etc. [12]. Afectarea mușchilor scheletici cât și cea miocardică se manifestă sub formă de rhabdmioliză și apare în cazuri rare [6].

Pacienții cu afectarea SNC, hiponatremie (sodiu  $\leq 128$  mEq/L) și hemoglobină  $\geq 10,8$  g/dl au o probabilitate mai mare de deces chiar și în pofida tratamentului personalizat. Studiile observaționale anterioare au identificat leucocitoza, hematocritul sau hemoglobina crescute, complicații ale SNC, colita hemoragică, miocardita [1], cât și infecția recentă a tractului respirator ca predictori de deces sau evoluție nefavorabilă la copiii cu HUS post diaree [17].

Diagnosticul este confirmat predominant clinic, susținut de o sursă plauzibilă de expunere la E. coli (de exemplu, animalele de fermă) și de identificarea E. coli; fie prin examen bacteriologic, fie prin anticorpi pozitivi la testele serologice. Reacția de polimerizare în lanț este utilizată din ce în ce mai mult pentru a detecta genele care codifică Stx folosind ADN-ul izolat direct din speciile de scaun, scurtând astfel semnificativ timpul de stabilire a diagnosticului. Confirmarea histologică este rareori necesară, deși, biopsiile renale efectuate la copii cu antecedente de SHU și proteinurie reziduală au demonstrat că majoritatea copiilor aveau deja scleroză globală și segmentară cu fibroză interstițială, sugerând că acești copii prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a BCR [7, 36].

Astfel, la copii, diagnosticul clinic de SHU se bazează pe indicii paraclinici ai anemiei (hemoglobină  $<8$  g/dl sau

volumul celular redus <30%), trombocitopenie, disfuncție renală, inclusiv prin prezența hematuriei, proteinuriei sau nivelului crescut al creatininei serice pentru vârstă și înălțime [6, 35]. Anemia hemolitică microangiopatică (MANA) este de obicei asociată cu niveluri crescute de LDH. Cu toate acestea, destul de frecvent severitatea anemiei hemolitice nu corelează cu cea a bolii. Rezultatele studiului au demonstrat că STEC-SHU se caracterizează printr-o anemie hemolitică nonimună și prin urmare, testul Coombs direct ar trebui să fie negativ [34]. MAHA necesită de a fi confirmată pe frotiul de sânge periferic prin prezența schistocitelor [6].

Mai mulți autori au demonstrat că proteinuria care se întâlnește în 15-30% din cazuri, este considerată un factor de risc semnificativ pentru progresarea către BCR [5, 9]. Pundziene și col., au evaluat proteinuria la 85,5% dintre copii la externare și acest marker a diminuat semnificativ după 1 și 5 ani, dar cu o creștere ulterioară după 10 ani [5]. Proteinuria a persistat mai frecvent la copiii, la care era deja prezentă la debutul bolii. În lotul pacienților care nu au prezentat proteinurie în perioada acută, 6,1% au dezvoltat-o după  $\geq 10$  ani de la debut. Un procent crescut de pacienți cu proteinurie a fost raportat și într-un studiu efectuat pe un lot de 208 copii cu SHU D+ de către Repetto: 6% după 1 an, 14% după 3 ani și 18% după  $\geq 10$  ani [5, 28].

În Belgia, Keenswijk și colab. au raportat o valoare mediană a creatininei serice (sCr) de 2,98 mg/dL la 34 de pacienți, iar în Argentina, Alconcher și colab. au raportat o valoare mediană a sCr la prezentare de 2,39 mg/dL la 466 de pacienți, iar cea raportată de Balestracci și colab. 2,35 mg/dL la 153 de pacienți [4, 14, 15, 17].

În contextul unor studii recente s-a demonstrat că creșterea enzimelor pancreatice prezintă un fenomen frecvent, cât și a modificărilor examenelor ecografic sau tomografiei computerizate (CT). Intoleranța la glucoză și diabetul zaharat insulinino-dependent apare la un grup mic de copii cu SHU, pe când afectarea pancreatică severă este asociată destul de des cu boală renală gravă și alte manifestări extrarenale [36].

În cadrul rezultatelor noastre se disting următoarele: terapia de susținere rămâne principalul tratament al STEC-SHU, gestionând nu numai echilibrul lichidelor, dar și anomaliile electrolitice, acido-bazice, metabolice și hipertensiunea arterială, dacă sunt prezente. Studiile arată, că peste 80% dintre pacienți vor necesita transfuzii de concentrat eritrocitar sau masă trombocitară [36].

Indicațiile pentru transfuzia de concentrat eritrocitar sunt scăderea rapidă a hemoglobinei va și/sau când va constitui 6 -7 g/dl. Durata transfuziei va avea loc la un

interval de 2-4 ore, și va fi asociată o terapie diuretică la pacienții cu supraîncărcare de volum [29]. Alte studii au arătat că 70% dintre pacienți au necesitat transfuzii de concentrat eritrocitar, iar 40% -50% - hemodializă. Chiar dacă numărul de decese în țările industrializate a scăzut odată cu introducerea dializei, 1% -2% dintre pacienți decedează deja în faza acută a bolii [7].

Conform studiilor lui Carlos și col., necesitatea de transfuzii a fost semnificativ mai mare la pacienții cu 1-10 și >10 zile de dializă decât la cei care nu au beneficiat de dializă [6]. La copiii care prezintă semne concludente de supraîncărcare de volum și oligoanurie, utilizarea furosemidului intravenos (care necesită adesea doze de până la 5 mg/kg) poate fi util în inducerea diurezei. Odată euvoletic, managementul ar trebui să urmărească menținerea unui echilibru fluidic neutru prin înlocuirea pierderilor insensibile (300-400 ml/m<sup>2</sup>/zi) și a celor măsurate.

Un studiu de cohortă confirmă beneficiile administrării de lichide intravenos (IV) în primele 4 zile, demonstrează că 84% dintre pacienții care nu au primit fluide IV au dezvoltat oligoanurie, comparativ cu 52% care au beneficiat de tratament cu fluide [26].

O meta-analiză a identificat beneficiul fluidelor intravenoase până la asocierea STEC-SHU și cu o nevoie redusă de RRT în timp ce la cei cu un hematocrit > 23% a fost asociat cu un risc crescut de STEC-SHU oligoanuric, RRT și deces [36].

Date susținute și de Grisar și al. au raportat la consecințele induse de întârzierea corecției volemică și valoarea crescută a hematocritului la admitere, ca predictor ai rezultatelor slabe în rândul copiilor infectați cu STEC care au progresat la SHU [17]. Studiile arată că este nevoie de o conștientizare sporită a identificării precoce a E. coli și a inițierii terapiei cu fluide IV în îngrijirea primară și secundară pentru a reduce gravitatea bolii la nivel global.

Într-un studiu recent puls terapia cu metilprednisolon (mPSL) prin utilizarea unei doze de 30 mg/kg/zi, timp de trei zile consecutiv, permite ameliorarea manifestărilor neurologice și favorizarea unui răspuns protector, antiinflamator. După terapia cu puls mPSL la 15 copii din 16 au prezentat efecte benefice confirmate prin parametrii imagistici, clinici, markeri de laborator [18].

Rolul antibioticoterapiei continuă este discutat în literatura de specialitate, și chiar în prezent nu există studii concludente în ce privește utilizarea antibioticilor. O excepție poate fi pentru azitromicina, care reduce eliberarea de toxină Shiga de la STEC in vitro și mortalitatea indusă de STEC în experiența pe animale. Studiile randomizate nu au confirmat și beneficiile prin utilizarea

agenților antitrombotici și antifibrinolitici sau de legare a toxinei Shiga cât și a perfuziilor cu plasmă congelată sau albumină [12].

Medicamentele care influențează motricitatea intestinului nu se vor administra, deoarece pot prelunge persistența *E. coli* în lumenul intestinal și, prin urmare, crește expunerea pacientului la toxinele acesteia.

LRA oligoanurică, supraîncărcarea volemică, hiperkaliemia refractară sau uremia sunt corectate prin terapia de substituție renală, ca dializa peritoneală sau chiar hemodializă. Un singur studiu Cochrane a analizat șapte studii randomizate și beneficiile terapiei suplimentare, inclusiv a plasmaferezei, demonstrând o bună îngrijire de susținere tisulară [20, 36].

Studiile a mai multor autori au demonstrat că indicația de inițiere a dializei are caracter variabil. În studiul efectuat de Khalfan și col., pe un lot de 37 pacienți, două treimi (63,9%) au avut nevoie de terapie de substituție renală, dintre care majoritatea au urmat dializă peritoneală (69,5%) [16]. Majoritatea centrelor din Germania și Austria indică dializa chiar în ziua internării, dacă pacienții prezintă oligurie sau anurie. Studiile din Franța (53%) și Statele Unite (55%) au prezentat un număr mai mic de pacienți supuși dializei decât în Germania, Austria și Australia (63%). Tot în studiul dat, autorii raportează și o mortalitate scăzută care constituie 2,78%, ceea ce este similar cu un raport saudit cu o rată de mortalitate de 3%. Alte studii au raportat rate de decese până la (6%) în Statele Unite, urmate de Australia (4%), Germania (2%) și Franța (1,4%) [3, 10, 16].

Peste 90% din copii cu STEC-SHU se recuperează complet după faza acută. Cu toate acestea, o meta-analiză a 49 de studii publicate care au raportat prognosticul pe termen lung la pacienții care au supraviețuit unui episod de STEC-SHU și au raportat decese sau boală renală în stadiul terminal la 12% dintre pacienți și o RFG sub 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> în 25% [11].

Rezultatele studiului nostru arată că evoluția în timp depinde de severitatea bolii, care determinată de pirexie > 39,8°C, numărul de leucocite > 20x10<sup>9</sup>/l, anurie care durează mai mult de 8 zile, nevoie de terapie de substituție renală, vârsta <2 ani, convulsii și alte afectări ale sistemului nervos central. De la 5% la 12% dintre copiii care au prezentat SHU dezvoltă ulterior boală renală în stadiul ei terminal; 6%-30% au proteinurie persistentă sau hipertensiune arterială. Numeroase studii din literatura de specialitate, rezultatele studiului nostru demonstrează că rezultatele pe termen lung au raportat dezvoltarea a celor mai grave sechele la copiii mai mici de 1 an chiar la debutul bolii.

O meta-analiză care a analizat dezvoltarea sechelelor renale pe termen lung după STEC-SHU (cu un minim de 12 luni de la debutul bolii acute) a raportat mortalitatea sau BCR stadiul terminal la 0-30% dintre pacienți. Până la 64% dintre pacienți au suportat modificarea RFG, proteinurie sau hipertensiune arterială. Datele recente demonstrează că deteriorarea RFG apare la pacienții care nu necesită dializă în timpul bolii acute [13, 36].

## Concluzii

1. Din analiza datelor prezentate din centrul de hemodializă la copii coroborate cu cele statistice din literatura de specialitate am stabilit că Sindromul hemolitic uremic (SHU) reprezintă în continuare o afecțiune severă, fiind una dintre cele mai comune cauze ale insuficienței renale acute și o cauză importantă a Bolii Renale Cronice (BRC) în special la copii de vârstă fragedă, sub 5 ani.

2. În mod normal, la copii cu SHU hemodializa se va efectua cât mai precoce, înainte de apăsarea mari dezechilibre hidroelectrolitice, acido-bazice, metabolice.

3. Indicarea precoce a hemodializei în complexul de tratament al SHU al instalării leziunilor renale, contribuie la eliminarea unor mediatori și substanțe biologice active ca citokinele, elastazele, serotonina etc., factori ce contribuie la instalarea leziunilor multiorganice.

4. Copiii care au suportat SHU necesită o îngrijire multidisciplinară pentru a răspunde necesităților complexe neurologice, cardiovasculare, digestive, renale etc.

## Bibliografie:

1. Alfredo Eymann, M.D.a, Paula Coccia, M.D.b, Claudia Raddavero, M.D.b. Prevalence and clinical course of typical hemolytic uremic syndrome among siblings. Brief reports / Arch Argent Pediatr. 2016;114(6):549-556 / 553.

2. Amer Ahmed Balla Ahmed, Aliah Saad Mohammad Alruwaili, Noof Saad Mohammad Alruwaili. Hemolytic uremic syndrome: a brief review. International Journal of Medicine in Developing Countries. 2020; 4(7):1086-1091.

3. Anaïs Corgier-Pattberg, Marie Beylerian, Stephanie Clave. Threatening Blindness in a Child With Typical Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatric Neurology . 2021; 35e37.

4. Balestracci A, Mariel SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Laboratory predictors of acute dialysis in hemolytic uremic syndrome. Pediatr Int 2014;56:234-9.

5. Birutė Pundzienė, Diana Dobilienė, Rimantė Čerkauskienė. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. Medicina.2015;vol.51, i.3;146-151.

6. Carlos L. Manrique-Caballero, Sadudee Peerapornratana, Cassandra Formeck. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* 2019; 0749-0704/19/<sup>a</sup>
7. Caterina Mele, Marina Noris, Giuseppe Remuzzi. Hemolytic Uremic Syndrome. *Critical Care Nephrology (Third Edition).* 2019; p.294-301.e2 .
8. Cobeñas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC. Longterm follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(9):1343–7.
9. Dobilienė D, Pundzienė B, Mitkienė R. The clinical course and long-term outcome of hemolytic-uremic syndrome in children. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(1):23–7.
10. Durkan AM, Kim S, Craig J, Elliott E. The long-term outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome: a national surveillance study. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):387-391. doi: 10.1136/archdischild-2015-309471
11. Elisa Ylinen<sup>1</sup> & Saara Salmenlinna<sup>2</sup> & Jani Halkilahti. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome in *Pediatr Nephrol* /2020; 35:1749–1759.
12. Fadi Fakhouri, Julien Zuber, Véronique Frémeaux-Bacchi, Chantal Loirat. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681–96.
13. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290:1360–70.
14. Gianluigi Ardissino, Chiara Vignati, Carla Masia. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the ItalKid-HUS Network. *J Pediatr.* 2021 Oct;237:34-40.e1.
15. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, VandeWalle J. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio is an accurate predictor of outcome in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr* 2017;176:355-60.
16. Khalfan Alshaaili, Issa Salmi, Faisal Al Ismaili. The Epidemiology of Hemolytic Uremic Syndrome: Clinical Presentation, Laboratory Findings, Management and Outcomes. *Int J Hematol Blo Dis.*2018; 3(1). 1-6
17. Laura F. Alconcher, Paula A. Coccia, Angela del C. Suarez. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2018. *Pediatr Nephrol.* 2018; Oct;33(10):1791-1798.
18. Marcela Daniela Ionescu, Mihaela Balgradean, Cristina Filip. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in paediatric patients with typical haemolytic uremic syndrome and neurological complications. *Farmacia,* 2021, vol. 69, 4.,p. 763-770.
19. Mariana Luna, Mariana Kamariski, Iliana Principi. Severely ill pediatric patients with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) who suffered from multiple organ involvement in the early stage. *Pediatric Nephrology.* 2021; Jun;36(6):1499-1509.
20. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:259–72.
21. Nakysa Hooman, Mahmoud Khodadost, Mahnaz Sadeghian. The Prevalence and Incidence of Hemolytic Uremic Syndrome in Iran, a Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2020;14:173-83.
22. NAPRTCS: 2010 Annual Report, Rockville, MD, EMMES; 2010, Available at <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm> [accessed 14.0912].
23. Nilima Manmode , Vaishali Tembhare , Seema Singh. Case Report on Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of Pharmaceutical Research International.* 2021; 33(60B): 3313-3316.
24. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303–8.
25. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1656–62.
26. Patrick R Walsh, Sally Johnson. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 2017;0:1–6.
27. Rasa M, Musgrave J, Abe K, et al. A case of *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome in a 10-year-old male with severe neurologic involvement successfully treated with eculizumab. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017;5, 2324709617741144.
28. Repetto HA. Long-term course and mechanisms of progression of renal disease in hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2005;68(97):102–6.
29. Robert Schneidewend, Narendranath Epperla, Kenneth D.Friedman. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic Uremic Syndromes. *Hematology.* 2018; p.1984-2000.
30. Rosales A, Hofer J, Zimmerhack LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic

Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012;54(10):1413–21.

31. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, et al. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28(11):2097–105.

32. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):156-60.

33. Sturm V, Menke MN, Landau K, Laube GF, Neuhaus TJ. Ocular involvement in paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:804e807.

34. Talarico V, Aloe M, Monzani A, et al. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr* 2016;68(6):441–55.

35. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365(9464):1073–86.

36. V. J. Harkins, D. A. McAllister, B. C. Reynolds. Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Current Pediatrics Reports* 2020; 8:16–25.

© FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>, GRÎU CORINA<sup>1</sup>,  
LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>, CĂLCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, GROPPA STANISLAV<sup>1,3</sup>

## IMPACTUL ENCEFALOPATIILOR EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE ASUPRA NEURODEZVOLTĂRII

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

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup> IMSP IMU Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** encefalopatii, epilepsie, neurodezvoltare, copii.

*Introducere.* În conformitate cu revizuirea din 2017 a clasificării ILAE, termenul „encefalopatie de dezvoltare și epileptică” (EDE) face parte din spectrul epilepsiilor severe caracterizate prin convulsii cu debut precoce și crize refractare care apar în contextul afectării dezvoltării cognitive și comportamentale independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia se caracterizează printr-o frecvență ridicată a convulsiilor și anomalii epileptiforme multiple. Majoritatea pacienților cu EDE sunt recunoscuți că au diverse etiologii datorită variantelor genetice implicate. Mai multe căi biologice pot fi implicate în patogeneza EDE. Tratatamentul EDE poate îmbunătăți progresul dezvoltării, astfel încât recunoașterea timpurie și gestionarea activă sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor dezvoltării. *Scopul studiului:* aprecierea evoluției nivelului de afectare a neurodezvoltării la copii cu EDE pentru determinarea corectitudinii tratamentului și ameliorarea calității vieții pacientului. *Material și metode.* Au fost evaluate rezultatele clinice și paraclinice ale 17 copii care au fost diagnosticați cu EDE. Perioada de evaluare – 5 ani. Examinări: Video EEG monitoring, imagistica prin RMN cerebrală, psihologice – test Raven, scala Beck. Testele aplicate au permis evaluarea gradului de afectare a neurodezvoltării. *Rezultate obținute.* Dintre cei 17 copii, în 4 (23,5%) cazuri a fost confirmat S-mul Lennox-Gastaut, 3 (17,64 %) – S-mul West, 4 (23,5%) – epilepsie cu descărcări continue de vârf-undă lentă în timpul somnului (CSWS), 2 (11,76%) – S-m Dravet, 2 (11,76%) – epilepsie mioclonic-atonică, 1 (5,88%) caz – S-mul Ohtahara și 1 (5,88%) caz – epilepsie structurală ca rezultat al complexului de scleroză tuberoasă. 15 (88,23%) copii au rămas rezistenți la terapia antiepileptică, 16 (94,11%) – s-au confirmat cu diverse grade de afectare a dezvoltării cognitive și comportamentale. Declinul cognitiv testat în dinamică a fost caracteristic la 94,11% dintre copii. *Concluzii.* Identificarea precoce și corectă a cauzelor EDE ar putea crește șansele de a primi tratament antiepileptic țintit cu impact favorabil asupra dezvoltării neurologice. Interferența cu procesele neurobiologice comune bolii este modalitatea cea mai de succes de a atenua crizele, a căror frecvență și durată se corelează cu afectarea cognitivă, ambele fiind caracteristici cheie ale EDE.

### SUMMARY

#### IMPACT OF EPILEPTIC AND DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES ON NEURODEVELOPMENT

**Key words:** encephalopathies, epilepsy, neurodevelopment, children.

*Introduction.* According to the 2017 revision of the ILAE classification, the term “developmental and epileptic encephalopathy” (EDE) is part of the spectrum of severe epilepsies characterized by early-onset seizures and refractory seizures that occur in the context of impaired cognitive and behavioral development independent of onset of epilepsy, and epilepsy is characterized by a high frequency of seizures and multiple epileptiform abnormalities. Most patients with DEE are recognized as having various etiologies due to the genetic variants involved. Several biological pathways may be involved in the pathogenesis of DEE. DEE treatment can improve development progress, so early recognition and active management are essential to improve development outcomes. *The aim of the study:* to assess the evolution of the level of neurodevelopmental impairment in children with DEE to determine the correctness of treatment and to improve the patient’s quality of life. *Material and methods.* Clinical and paraclinical outcomes of 17 children diagnosed with DEE were assessed. Evaluation period - 5 years. Examinations: Video EEG monitoring, brain MRI imaging, psychological - Raven test, Beck scale. The tests applied allowed the assessment of the degree of impairment of

neurodevelopment. *Obtained results.* Of the 17 children, S-m Lennox-Gastaut, 3 (17.64%) was confirmed in 4 (23.5%) - S-m West, 4 (23.5%) - epilepsy with continuous discharge of slow-wave sleep peak (CSWS), 2 (11.76%) – S-m Dravet, 2 (11.76%) - myoclonic-atonic epilepsy, 1 (5.88%) case – S-m Ohtahara and 1 (5.88%) case - structural epilepsy as a result of the tuberous sclerosis complex. 15 (88.23%) children remained resistant to antiepileptic therapy, 16 (94.11%) - were confirmed with varying degrees of impairment of cognitive and behavioral development. The cognitive decline tested in dynamics was characteristic in 94.11% of children. *Conclusions.* Early and correct identification of the causes of EDE could increase the chances of receiving targeted antiepileptic treatment with a favorable impact on neurodevelopment. Interference with the neurobiological processes common to the disease is the most successful way to alleviate seizures, the frequency and duration of which correlate with cognitive impairment, both of which are key features of EDE.

**Introducere.** Conceptul original de encefalopatie epileptică (EE) este legat de condițiile în care anomaliiile epileptiforme abundente și/sau numărul mare de crize epileptice în sine contribuie la regresia cognitivă [1]. În schimb, în condițiile în care dezvoltarea cognitivă și comportamentul sunt afectate independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia este caracterizată printr-o frecvență mare de convulsii și anomalii epileptiforme abundente, termenul de „encefalopatie de dezvoltare și epilepsie” (EDE) este mai potrivit: acest lucru a fost propus în revizuirea din 2017 a clasificării [2, 3]. În conformitate cu revizuirea din 2017 a clasificării ILAE, termenul „encefalopatie de dezvoltare și epileptică” (EDE) face parte din spectrul epilepsiilor severe caracterizate prin convulsii cu debut precoce și crize refractare care apar în contextul afectării dezvoltării cognitive și comportamentale independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia se caracterizează printr-o frecvență ridicată a convulsiilor și anomalii epileptiforme multiple. Termenul „encefalopatie de dezvoltare” (ED) este o entitate separată față de EDE [4]. Termenul „encefalopatie de dezvoltare” ar trebui folosit în cazul unei persoane cu întârziere în dezvoltare sau cu dizabilitate intelectuală, din cauza unei stări cerebrale neprogresive, care are și epilepsie coexistentă. De notat, gradul de dizabilitate poate deveni mai evident odată cu maturizarea creierului. Riscul de epilepsie la aceste persoane este mai mare decât în populația generală, dar nu în măsura în care epilepsia în sine provoacă o encefalopatie epileptică. O encefalopatie epileptică (EE) apare atunci când epilepsia și/sau activitatea epileptiformă afectează în mod specific funcțiile cognitive și comportamentale. Acest lucru se observă de obicei la pacienții al căror nivel anterior de funcție a fost normal sau aproape normal. În astfel de cazuri, ar trebui luat în considerare un tratament agresiv și acest lucru ar putea îmbunătăți rezultatul [5]. Discuția din 2016 asupra clasificării a promovat că termenii „encefalopatie de dezvoltare” și „encefalopatie epileptică” ar putea fi folosiți fie independent, fie împreună, ca în EDE. Clinicienii sunt încurajați să selecteze termenii care se aplică cel mai potrivit condițiilor cu care se confruntă [3]. Acest lucru a fost reiterat în lucrarea de clasificare din 2017, care a susținut utilizarea termenului care se referă

cel mai bine la etiologia cauzală pentru întârzierea cognitivă [2]. Este, totuși, recunoscut că înțelegerea care este cauza principală între factorii de dezvoltare și activitatea epileptiformă poate fi foarte dificilă. Majoritatea pacienților cu EDE au o etiologie genetică, prin care varianta genetică este responsabilă atât pentru afectarea cognitivă, cât și pentru epilepsia severă: în astfel de cazuri, chiar și cu controlul crizelor, rezultatul cognitiv este de așteptat să fie slab. Alte etiologii asociate cu EDE include modificările cerebrale structurale (complexul de scleroză tuberoasă, hamartom elehipotalamice, hemimegalencefalia), metabolice (deficit de piridoxină sau biotinidază, deficit de GLUT1, etc.) și tulburări imune (sindromul Rasmussen). Mai multe căi biologice pot fi implicate în patogeniza EDE. Tratamentul EDE poate îmbunătăți progresul dezvoltării, astfel încât recunoașterea timpurie și gestionarea activă sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor dezvoltării. În egală măsură, înțelegerea faptului că etiologia genetică duce în mod independent la afectarea dezvoltării explică esența terapiilor specifice, care trebuie să fie holistice în abordarea consecințelor devastatoare ale acestui grup de boli.

**Scopul studiului:** aprecierea evoluției nivelului de afectare a neurodezvoltării la copii cu EDE pentru determinarea corectitudinii tratamentului și ameliorarea calității vieții pacientului.

**Material și metode.** Au fost evaluate rezultatele clinice și paraclinice ale 17 copii care au fost diagnosticați cu EDE. Perioada de evaluare – 5 ani. Examinări: Video EEG monitoring, imagistica prin RMN cerebrală, psihologice – test Raven, scala Beck. Testele aplicate au permis evaluarea gradului de afectare a neurodezvoltării.

**Rezultate obținute.** Dintre cei 17 copii, în 4 (23,5%) cazuri a fost confirmat S-mul Lennox-Gastaut, 3(17,64 %) – S-mul West, 4 (23,5%) – epilepsie cu descărcări continue de vârf-undă lentă în timpul somnului (CSWS), 2 (11,76%) – S-m Dravet, 2 (11,76%) – epilepsie mioclonic-atonică, 1 (5,88%) caz – S-mul Ohtahara și 1 (5,88%) caz – epilepsie structurală ca rezultat al complexului de scleroză tuberoasă (figura 1). 15 (88,23%) copii au rămas

rezistenți la terapia antiepileptică, 16 (94,11%) – s-au confirmat cu diverse grade de afectare a dezvoltării cognitive și comportamentale. Supravegherea în dinamică a copiilor diagnosticați cu EDE a permis diagnosticarea

următoarelor deficiențe de neurodezvoltare: tulburări psihiatrice, retard mintal de diferit grad, tulburări de limbaj, tulburări din spectrul autismului (tabelul 1).

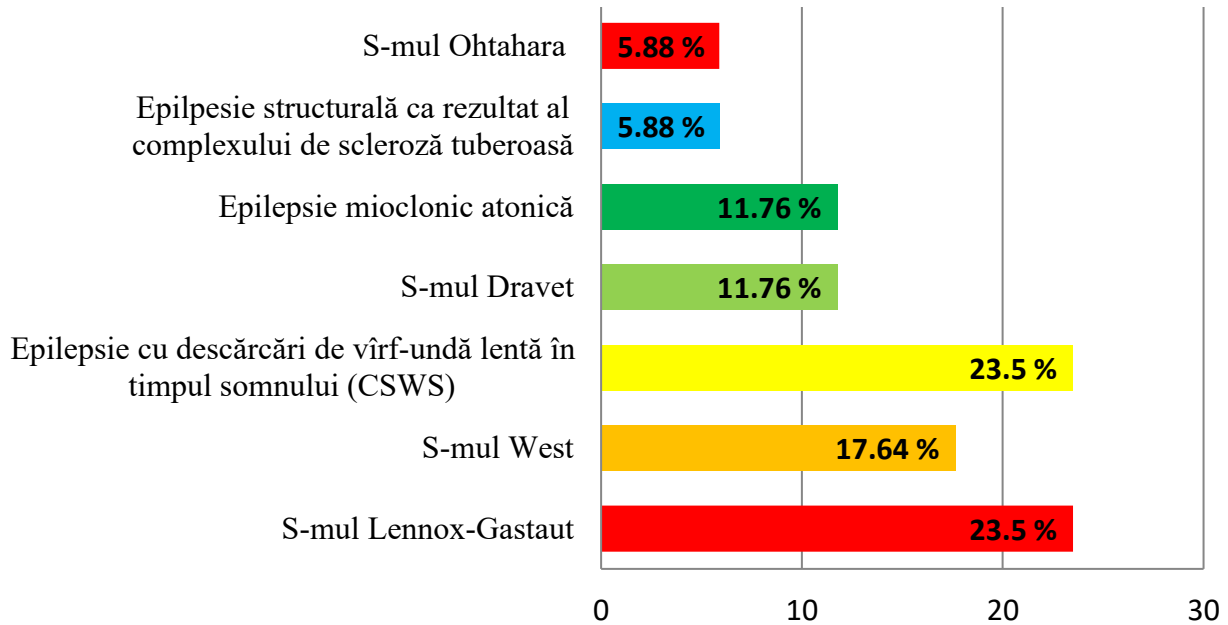


Fig. 1. Tipul encefalopatiilor epileptice și de dezvoltare

Tabelul 1

**Deficiențe de neurodezvoltare**

Tipul de EDE	S-m Ohtahara	S-m West	S-m Dravet	S-mul Lennox-Gastaut	CSWS	Epilepsie mioclonic-atică	Epilepsie structurală ca rezultat al CST
Abs. %	1/ 5.88	3/ 17.64	2/ 11.76	4/ 23.5	4/ 23.5	2/ 11.76	1/ 5.88
Tulburări psihiatrice							
Anxietate	0	2	2	3	3	1	0
Depresie	1	2	2	4	4	2	0
Tulburări de dispoziție	1	3	2	4	3	2	0
Idei suicidale	0	2	2	4	4	1	0
Psihoza	1	2	2	3	3	1	0
ADHD	1	3	2	4	4	1	0
Retard mintal							
Ușor	0	0	0	0	1	1	0
Mediu	0	1	1	1	1	0	0



<b>Sever</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Tulburări de limbaj</b>							
<b>Agnozia auditivă</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Afazia</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Dizartria</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Prozodia</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Dispraxia/ apraxia</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Tulburări din spectrul autismului</b>							
	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Prin evaluarea copiilor am considerat un rezultat neurologic general nesatisfăcător la diferite vârste, în cazul când au fost prezente anomalii semnificative la examenul neurologic sau la testele cognitive. Copiii (31,25%) cu până la 10 crize generalizate în săptămână și tratament antiepileptic cu 2 medicamente, erau diagnosticați cu grad moderat de retard psiho-verbal, iar cei cu mai mult de 10 crize generalizate pe săptămână (68,75%) și tratament cu 3 și mai multe antiepileptice – cu grad sever de retard psiho-verbal. Declinul cognitiv testat în dinamica a fost caracteristic la 94,11% dintre copii.

**Discuții. Sindromul Ohtahara** este cea mai precoce formă a encefalopatiilor epileptice și de dezvoltare, în perioada neonatal, dependente de vârstă și a fost descrisă pentru prima dată de Ohtahara și colegii săi în 1976 [6]. Simptomele apar în primele 3 luni de la naștere și de obicei în primele 10 zile. Adesea, simptomele vor apărea în primele ore după naștere și, în unele cazuri, mamele au simțit o posibilă activitate convulsivă în uter. Debutul este acut la copiii anterior normali [6]. Principalul tip de criză sunt spasmele tonice; alte modele includ tonico-clonice, clonice, mioclonice, atonice, absențe, parțiale, complex parțiale (cu sau fără generalizare secundară), gelastice și jacksoniene. Convulsiile pot apărea în grupuri sau individual, iar tiparele se pot schimba în timp. Nu este neobișnuit ca tiparele să reapară într-o etapă ulterioară [6]. Sindromul Ohtahara poate fi asociat cu malformații structurale ale creierului, iar un subset de cazuri sunt asociate cu mutații genetice specifice sau anomalii metabolice. Mutațiile mai multor gene au fost descrise în sistemul de operare, inclusiv blocul ARX [10, 11], STXBPI [12], KCNQ2 [13] și SCN2A [14, 15]. Modelul EEG este caracterizat ca suprimare a exploziei atât în timpul stării de veghe, cât și în timpul somnului. Aceasta înseamnă că electroencefalograma (EEG) tinde să arate perioade de

activitate electrică a creierului foarte mică, urmate de o explozie de activitate înaltă, înainte de a reveni din nou la activitate foarte scăzută. Uneori, o parte a creierului pare să fie afectată mai mult decât cealaltă [7]. Convulsiile sunt refractare, deși în unele cazuri pot ceda la tratament. În general, prognosticul este prost, cu retard psiho-motor sever și dificultăți semnificative de învățare. Frecvent, cazurile vor evolua spre sindromul West sau epilepsie parțială. Mai târziu, un număr mult mai mic dezvoltă sindromul Lennox-Gastaut. Dezvoltarea psihomotorie poate fi puțin mai bună dacă sugarii nu dezvoltă sindromul West sau Lennox-Gastaut. Jumătate dintre copii este probabil să moară în perioada neonatală sau în copilărie [7, 8]. Deși tulburarea este incurabilă, se pot face multe pentru a îmbunătăți viața nu numai a copiilor, ci și a familiilor. Controlul convulsiilor este scopul principal și va fi încercat fie prin doze optimizate de anticonvulsivante precum vigabatrin, topiramat, Zonisamid și Fenobarbitonă, fie prin terapii cu steroizi folosind ACTH și Prednisolon. Drogurile antiepileptice (DAE) pot fi administrate fie în monoterapie, fie în politerapie. Căutarea controlului convulsiilor poate fi un proces lent și frustrant. Există, de asemenea, posibilitatea utilizării unor astfel de tratamente precum dieta ketogenă sau o intervenție chirurgicală mai invazivă, cum ar fi o rezecție parțială sau o hemisferectomie completă. Kinetoterapia și terapiile ocupaționale pot ajuta la îmbunătățirea abilităților motorii, în timp ce hipoterapia poate ajuta la îmbunătățirea mobilității generale, a forței și a rezistenței [9].

**Sindromul West** apare de obicei în primul an de viață și constă din următoarea triadă: spasme infantile, deficiențe ale dezvoltării și un model de hipsaritmie pe EEG [16]. Spasmele epileptice sunt crize scurte, generalizate, care implică extensie și/sau flexie axială și ale extremităților. Un spasm individual durează câteva secunde, adesea mai

mult decât crizele mioclonice tipice, deși nu la fel de mult ca majoritatea crizelor tonice. Spasmele pot fi subtile și pot fi izolate la debut, de obicei grupându-se mai târziu în curs. Mai multe grupuri pe zi, în special în somnolență, sunt caracteristice [16, 17]. Hiparitmia, constatarea tipică pe traseul EEG interictal, constă într-un model dezorganizat cu încetinire asincronă, de amplitudine foarte mare și frecvente vârfuri multifocale și descărcări de unde ascuțite. EEG-ul ictal dezvăluie de obicei o undă lentă generalizată urmată de o atenuare a tensiunii de uz difuz (electro-decrement), care se poate asocia cu un spasm sau poate fi doar electrografic (fără corelație clinică) [17]. Nu se găsește etiologie clară în aproximativ 40% din cazuri. Există o gamă largă de cauze potențiale, inclusiv malformații cerebrale, infecții, hemoragie, leziuni hipoxic-ischemice, tulburări metabolice și afecțiuni genetice, cum ar fi sindromul Down [17, 18]. Variația în studierea metodologiilor interzice o recomandare clară pentru tratamentul de primă linie; cu toate acestea, ACTH și vigabatrina sunt de obicei utilizate în practică. Corticosteroidii pot fi mai puțin eficienți decât ACTH, deși sunt eficienți. Vigabatrina poate fi mai eficientă în scleroza tuberoasă. Alți agenți care sunt eficienți includ valproatul, levetiracetamul, topiramatul, zonisamida, lamotrigina și benzodiazepinele [16]. Dieta ketogenă este utilă în majoritatea cazurilor [17]. Rezecția corticală focală sau hemisferectomia pot fi luate în considerare pentru cazurile care sunt lezionale și insolubile din punct de vedere medical [16-18]. Dezvoltarea rămâne neafectată doar într-o minoritate. Majoritatea copiilor se confruntă cu încetinirea, platou sau regresia traiectoriei lor de dezvoltare. Prognosticul de dezvoltare depinde parțial de etiologie. Nu s-a demonstrat că DAE specifică să afecteze rezultatul dezvoltării pe termen lung. O analiză extinsă a literaturii a arătat că 16% au avut o dezvoltare normală, iar 47% au continuat crizele la o perioadă medie de urmărire de 31 de luni. Când este clasificată după etiologie, dezvoltarea normală a fost descrisă în 51% din cazurile criptogenice față de doar 6% din cazurile simptomatice. Aproximativ 17% din cazuri au evoluat spre sindromul Lennox-Gastaut [17].

**Sindromul Dravet (SD)** este o epilepsie mioclonică severă la sugar. Aceasta este o formă neobișnuită de epilepsie în copilărie. Incidența sindromului Dravet este de 0,5–1/40.000 și reprezintă până la 8% din toate epilepsiile din primii 3 ani de viață. Epilepsia începe cu convulsii care nu pot fi inițial diferite de cele asociate cu boli febrile. Acest sindrom tinde să se dezvolte în timpul celui de-al doilea an de viață. Este posibil să nu fie posibil să se pună acest diagnostic până când copilul are doi, trei sau chiar patru ani. Crizele încep în primul an de viață. Ele sunt cel mai adesea asociate cu temperaturi ridicate și adesea implică doar o parte a corpului, deși ambele

partii ale corpului pot fi implicate. Adesea reapar destul de frecvent în primul an de viață. Cu toate acestea, în acest moment nu este ușor să diferențiezi acești copii de alții cu convulsii febrile, care se îmbunătățesc și care nu dezvoltă alte tipuri de convulsii. Pe parcursul celui de-al doilea an de viață al copiilor cu SD, crizele devin mai frecvente și persistente, sunt adesea mai evident parțiale și nu mai apar atunci când copilul are o temperatură ridicată, ci în orice moment al zilei și noaptea. Pe lângă convulsii parțiale sunt și cele mioclonice. Adesea, copiii sunt fotosensibili. Convulsii pot fi uneori provocate de medii fierbinți sau dușuri sau băi fierbinți. Dezvoltarea timpurie a copiilor afectați este de obicei normală, dar odată ce crizele mioclonice și convulsii parțiale, copiii își pot pierde abilitățile sau progresul lor de dezvoltare poate încetini. Vorbirea și limbajul copilului pot fi în mod deosebit afectate. Electroencefalograma care înregistrează activitatea electrică din creier este de obicei normală la începutul acestei stări. Mai târziu, până când copilul împlinște 18 luni, există dovezi ale activității epileptice cu descărcări spike și ondulate sau polispike, care apar fie ca eveniment unic, fie în explozii. Acestea pot fi generalizate care implică întregul creier sau apar doar dintr-o zonă mică a creierului. Unii copii prezintă dovezi EEG de sensibilitate la luminile intermitente, dar acest lucru nu se întâmplă în toate. Rezonanțele magnetice ale creierului sunt de obicei normale. Sindromul Dravet este cel mai frecvent cauzat de mutațiile de novo ale SCN1A, care codifică canalul neuronal de sodiu  $\alpha 1$  dependent de voltaj, care a fost găsită la cel puțin 70% dintre copiii cu SD. Este probabil ca și alte mutații să fie găsite și la copiii cu SD. Mutația poate fi căutată într-un simplu test de sânge și acest lucru a fost de mare ajutor în stabilirea sau confirmarea unui diagnostic al acestui sindrom de epilepsie. SD este foarte rezistent la medicamentele antiepileptice. Fenobarbitalul, valproatul de sodiu și lamotrigina sunt de obicei încercate mai întâi. Cu toate acestea, lamotrigina poate înrăutăți crizele mioclonice la mulți copii. Alte opțiuni includ un medicament numit stiripentol, topiramat, clonazepam și clobazam. O combinație de valproat de sodiu cu topiramat sau stiripentol poate fi cea mai utilă. Un curs scurt de steroizi și dieta ketogenă pot fi, de asemenea, de ajutor. Deoarece copiii cu SD au întotdeauna dificultăți de învățare, ei vor avea nevoie de evaluare și sprijin educațional complet [19, 20].

**Sindromul Lennox-Gastaut (SLG)** este un sindrom de epilepsie pediatrică devastatoare care constituie 1-4% din epilepsiile din copilărie. Sindromul se caracterizează prin mai multe tipuri de convulsii; retard mintal sau regresie; modificări pe traseul electroencefalografic, cu paroxisme de activitate rapidă și descărcări generalizate cu vârfuri lente și unde (1,5–2 Hz). Cele mai frecvente tipuri de

convulsii sunt crizele tonico-axiale, atone și tip absență, dar pot fi observate convulsii mioclonice, tonico-clonice generalizate și parțiale. Un EEG este o parte esențială a evaluării pentru SLG. Neuroimaginile sunt o parte importantă a căutării unei etiologii de bază. SLG poate fi clasificat în funcție de etiologia sa suspectată, fie idiopatică, fie simptomatică. Pacienții pot fi considerați ca având SLG idiopatic dacă dezvoltarea psihomotorie normală a avut loc înainte de apariția simptomelor, nu sunt prezente tulburări subiacente sau cauze prezumtive certe și nu sunt găsite anomalii neurologice sau neuroradiologice. În schimb, SLG simptomatic este diagnosticat dacă o cauză probabilă poate fi identificată ca fiind responsabilă pentru sindrom. Studiile pe populație au descoperit că 70-78% dintre pacienții cu SLG au SLG simptomatic. Patologiile de bază în aceste cazuri includ encefalită și/sau meningită, scleroza tuberoasă, malformații ale creierului (de exemplu, displazii corticale), leziuni la naștere, leziuni hipoxie-ischemie, leziuni lobului frontal și traumatisme. În general, SLG reprezintă 1-4% dintre pacienții cu epilepsie în copilărie, dar 10% dintre pacienții cu debutul epilepsiei la vârsta mai mică de 5 ani. Vârsta medie la debutul epilepsiei este de 26-28 de luni. Vârsta de vârf la debutul epilepsiei este mai mare la pacienții cu SLG cu etiologie identificabilă decât la cei a căror etiologie nu este găsită. Diferența de vârstă de debut între grupul de pacienți cu SLG și antecedente de sindrom West și cei cu LGS fără sindrom West nu este semnificativă. Vârsta medie la diagnosticarea SLG în Japonia a fost de 6 ani. Studiile epidemiologice din țările industrializate au demonstrat că proporția de pacienți epileptici cu SLG pare relativ consistentă la nivelul populațiilor studiate și similară cu cea din Statele Unite. Prevalența LGS este de 0,1-0,28 la 1000 de locuitori în Europa. Incidența anuală a SLG în copilărie este de aproximativ 2 la 100.000 de copii. Dintre copiii cu dizabilități intelectuale, 7% au SLG, în timp ce 16,3% dintre pacienții instituționalizați cu dizabilități intelectuale au SLG. Prognosticul pe termen lung este nefavorabil, dar variabil în SLG. Studiile longitudinale au descoperit că o minoritate de pacienți cu SLG ar putea lucra în cele din urmă normal, dar 47-76% aveau încă caracteristici tipice ca retard mintal, convulsii rezistente la tratament, la mulți ani de la debut și au avut nevoie de ajutor semnificativ ca de exemplu, îngrijire la domiciliu, instituționalizare. În SLG sunt utilizate o varietate de abordări terapeutice, de la agenți antiepileptici convenționali la dietă și intervenții chirurgicale. Din păcate, multe dintre dovezile care susțin aceste abordări nu sunt solide, iar tratamentul este adesea inefficient. Opțiunile de tratament medical pentru pacienții cu SLG pot fi împărțite în următoarele 3 grupe majore: a) Opțiunile de tratament medical pentru pacienții cu LGS, care includ utilizarea de medicamente

antiepileptice, cum ar fi acidul valproic și benzodiazepine, cum ar fi clonazepam, nitrazepam și clobazam, vigabatrin, zonisamida, lamotrigină, topiramata și rufinamidă s-au dovedit eficiente prin studii dublu-orb controlate cu placebo; b) Dieta ketogenă poate fi utilă la pacienții cu LGS refractar la tratamentul medical; c) Opțiunile chirurgicale pentru SLG includ calosotomia corpului, stimularea nervului vag și rezecția corticală focală [21-24].

**Epilepsie cu descărcări vârf-undă lentă continuă în timpul somnului (CSWS).** Debutul acestei encefalopatii epileptice și de dezvoltare este între 2 luni și 12 ani, cu un apogeu la 4-7 ani. Neurodezvoltarea anterioară este normală la 50% copii. Convulsiile sunt simptomul prezent la 80% copii și deteriorarea neuropsihologică la restul. Copiii prezintă crize rare, nocturne, de exemplu: convulsii focale simple sau complexe, tonic-clonice sau mioclonice generalizate. EEG interictal în timpul stării de veghe prezintă descărcări epileptiforme focale sau multifocale cu accentuare în timpul somnului NREM [25]. Localizarea descărcărilor poate fi frontocentrală, frontotemporală, centrotemporală sau frontală [26]. După 1-2 ani, se înregistrează o creștere a frecvenței convulsiilor odată cu apariția de noi tipuri de convulsii: crize de absență sau atone, mioclon negativ. Acest lucru este asociat cu apariția sau deteriorarea statusului neurocognitiv. Simptomele depind de locul predominant al descărcărilor epileptiforme. În principal, CSWS frontal afectează funcționarea cognitivă și executivă, iar CSWS temporal-predominant afectează funcția lingvistică [27]. EEG interictal în timpul stării de veghe prezintă anomalii mai pronunțate. În timpul somnului NREM, EEG arată descărcări continue/aproape continue, bilaterale, de 1,5-3 Hz, predominante frontal, și descărcări cu vîrf-unda lentă, care pot fi asimetrice sau focale. Sunt cunoscute și sub numele de stare electrică epileptică în timpul somnului [28]. Indicele undelor de vârf este de obicei mai mare de 85%. EEG în timpul somnului REM arată dispariția modelului de stare electrică epileptică în timpul somnului. Această etapă este urmată de remisiune clinic-electroencefalografică, de obicei la 2-7 ani de la debut. Majoritatea copiilor, totuși, au deficiențe neurocognitive reziduale moderate până la severe. Etiologia este necunoscută. Neuroimaginile anormale sunt observate în 30-59% din cazuri [25, 29, 30] și pot include atrofie cerebrală, insulte vasculare perinatale și malformații cerebrale. Este raportată și evoluția de la epilepsiile focale benigne din copilărie la CSWS [31]. Inițierea precoce a steroizilor, ACTH este de obicei recomandat. Imunoglobulinele intravenoase au prezentat, de asemenea, rezultate promițătoare [32]. Medicamentele antiepileptice, utilizate sunt de obicei eficiente. Răspunsul limitat a fost demonstrat cu dieta ketogenă [33]. Chirurgia epilepsiei poate fi luată

în considerare în cazurile refractare din punct de vedere medical cu leziuni focale la neuroimagică sau EEG focal. Hemisferectomia și chirurgia epilepsiei rezective focale pot fi benefice pentru copiii cu CSWS cu etiologie structurală [34]. Cu rezultatele încurajatoare secțiunile subpiale multiple pot fi benefice pentru deficiența cognitivă și problemele comportamentale observate în encefalopatia epileptică și de dezvoltare cu virf-undă lentă continuă în timpul somnului [35].

**Epilepsia mioclonic-atică (EMA)**, cunoscută anterior ca epilepsie cu convulsii mioclonice astatice sau sindromul Doose, este un sindrom caracterizat prin prezența crizelor mioclonico-atonice la un copil normal, care poate avea antecedente de febră și/sau crize convulsive generalizate afebrile: convulsii generalizate, mioclonice, absențe atipice și tonice [36-43]. EMA este acum considerată a fi o encefalopatie epileptică și de dezvoltare. Statusul epileptic non-convulsiv (SENC) este observat în 17-40% [36,40], cu SENC de durată mai lungă corelând cu un prognostic mai prost [36,41]. Termenul „fază furtunoasă” sau „curs furtunos” a fost folosit de unii clinicieni pentru a descrie perioadele de agravare clinică și EEG, culminând adesea cu SENC așa cum a fost descris inițial într-un subgrup de pacienți EMA din serii clinice mari [36,40,41]. „Faza furtunoasă” poate fi observată încă de la 1 lună, dar mai de obicei la 3 luni sau mai mult după debutul crizei (în medie 17,5 luni, interval 2-60) [36,44]. Pe lângă convulsii crescute, copiii prezintă scăderea vigilenței și scăderea interacțiunii sociale, somnolență, disfuncție oromotorie cu salivare crescută, disartrie și ataxie crescută, în concordanță cu o encefalopatie epileptică acută [36,45]. În acest timp, EEG-ul arată încetinirea difuză și creșterea, adesea aproape de descărcări continue. În timp ce mai multe gene au fost implicate în EMA [46], pacienții cu variante patologice reprezintă o proporție relativ mică de copii. Deficitul de transportor de glucoză trebuie exclus [47]. Boala CLN2 poate prezenta inițial simptome similare.

Nu există un tratament definit de elecție pentru EMA și dovezile pentru terapiile existente se bazează pe serii de cazuri retrospective [48-51]. S-a raportat că dieta ketogenă este deosebit de benefică pentru mulți copii [48]. Prognosticul pe termen lung variază. S-a raportat că remiterea are loc în două treimi din cazuri, adesea fără consecințe pe termen lung asupra dezvoltării [36,39-41]. În schimb, copiii rămași sunt adesea lăsați cu convulsii în curs de desfășurare care sunt rezistente la medicamente și grade variabile de dizabilitate intelectuală. Deoarece majoritatea copiilor au o dezvoltare normală la debutul EMA, este esențial să se definească cele mai eficiente terapii. În prezent nu se știe dacă există biomarkeri timpurii care vor identifica copiii care vor avea un rezultat favorabil

sau care vor avea epilepsie rezistentă la medicamente. Ce factori predispun la evoluția în faza furtunoasă sau prezic o durată mai lungă a fazei furtunoase - care, la rândul său, este suspectată că se corelează cu o dezvoltare mai slabă și cu un risc mai mare de persistență a epilepsiei rezistente la medicamente - nu sunt cunoscuți. Diagnosticul EMA este clinic, combinând semiologia crizelor și alte date istorice cu caracteristicile EEG. Cu toate acestea, nu există criterii larg acceptate și bine definite pentru diagnostic. În plus, caracteristicile clinice și EEG necesită timp pentru a evolua, ceea ce poate face ca diagnosticul definitiv precoce să fie dificil. EMA are caracteristici clinice care se suprapun cu alte encefalopatii epileptice și de dezvoltare, în special cu sindromul Lennox Gastaut, care de obicei duce la schimbarea diagnosticului [52].

**Epilepsie structurală ca rezultat al complexului de scleroză tuberoasă.** Complexul de scleroză tuberoasă (CST) este o afecțiune neurocutanată autosomal dominantă, cu o incidență la naștere de aproximativ 1 la 6000 până la 10.000 [53]. Fiind rezultatul mutațiilor inactivate ale genelor supresoare tumorale TSC1 (hamartin) și TSC2 (tuberină), CST este caracterizată prin multiple hamartome larg răspândite în sistemele de organe [54]. În SNC, leziunile caracteristice includ tuberculi corticali, noduli subependimali și astrocitoame cu celule gigantice subependimale [55]. Alte manifestări neurologice proeminente includ epilepsia și tulburările neuropsihiatrice asociate cu CST [54,55]. Epilepsia poate fi cea mai răspândită și dificil de gestionat, care apar la peste 70% dintre pacienții cu CST și necesitând adesea intervenție neurochirurgicală [54]. Leziunea asociată cu epilepsia în CST este tuberculul cortical: agregate de celule mari anormale lipsite de laminare corticală normală, prezente la 80%-90% dintre pacienții cu CST și găsite oriunde în parenchim [54,55]. Aceste leziuni și cortexul perituberal sunt potențiale focare epileptogene [56-59], dar cortexul fără leziuni structurale clare poate fi și el epileptogen. [57,60]. Deși se crede că cele mai multe convulsii în epilepsia asociată cu CST au debut focal [61], pot apărea atât semiologii convulsive focale, cât și generalizate. [54,58, 62-65]. Debutul mai devreme al convulsiilor este asociat cu tulburări de dezvoltare mai severe și cu epilepsie [63]. Activitatea EEG anormală timpurie s-a dovedit a fi predictivă pentru epilepsia ulterioară. Activitatea EEG anormală poate fi observată înainte de dezvoltarea crizelor clinice în CST [66]. Un studiu EEG cantitativ recent a arătat că creșterea conectivității EEG la sugarii cu CST a precedat apariția spasmelelor epileptice [67]. Astfel, managementul se concentrează pe prevenirea sau controlul convulsiilor cât mai curând posibil pentru a maximiza calitatea vieții și a îmbunătăți potențialul neurodezvoltare [63]. Managementul medical cu medicamente antiepileptice constituie preventiv, în

primul rând. cu toate acestea, peste 50% dintre pacienții cu CST dezvoltă epilepsie refractară la medicamentele antiepileptice [57], necesitând opțiuni alternative de tratament. Opțiunile alternative de tratament nechirurgical includ o dietă ketogenă, everolimus și tratament cu canabidiol, dar intervenția chirurgicală ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare pentru pacienții cu CST refractară la tratament medicamentos.

**Concluzii.** Din păcate, progresele în chirurgia epilepsiei și apariția de noi medicamente antiepileptice care au fost introduse în ultimii 15 ani au avut un impact minim asupra majorității copiilor cu encefalopatii epileptice și de dezvoltare, la care crizele rămân să se repete, fiind intractabile în ciuda folosirii celor mai bune terapii. Dacă nu se găsesc tratamente mai eficiente, copiii cu aceste tulburări vor continua să aibă tulburări cognitive și comportamentale necruțătoare pe lângă epilepsia refractară. O serie de factori au împiedicat eforturile de a crea mai multe terapii eficiente. Este clar că majoritatea medicamentelor antiepileptice care arată eficacitate în modelele de convulsii parțiale nu sunt utile în aceste condiții. În plus, majoritatea encefalopatiilor epileptice și de dezvoltare individuale sunt relativ rare și nici un centru nu vede un număr mare de noi pacienți diagnosticați și, prin urmare, vor fi necesare studii multicentrice pentru a evalua terapiile. Astfel, definiții operaționale pentru diverse sindroamele vor trebui să fie stabilite de pediatri epileptologi. Acestea ar trebui să aibă un diagnostic rezonabil de ridicat de acuratețe și încă să permită identificarea precoce a sindroamelor. În plus, eficacitatea tratamentelor specifice poate depinde foarte mult în cursul encefalopatiei. Dacă terapia eficientă este utilizată după o lungă durată de apariție a convulsiilor și copilul a suportat una sau mai multe crize prelungite non-convulsive sau status epilepticus, rezultatul cognitiv este probabil să fie slab. În cele din urmă, trebuie să luăm în considerare și alte strategii terapeutice pe lângă medicamente antiepileptice. Agenții neuroprotectori vor reduce comorbiditatea cognitivă și comportamentală și, în cele din urmă, de asemenea crește probabilitatea unui eventual control al convulsiilor. Dacă luăm în considerare doze mari de steroizi sau dieta ketogenă la momentul diagnosticării unei encefalopatii epileptice și de dezvoltare, avem marea speranță de a îmbunătăți pe cât posibil calitatea vieții acestor copii. Mai oportun identificarea și tratamentul prompt al stării non-convulsive sau statusului epileptic ar trebui să fie, de asemenea, o prioritate. Determinarea ulterioară a tulburărilor genice specifice în unele dintre aceste sindroame pot permite pentru selecția opțiunilor terapeutice specifice și îmbunătățirea prognosticului. Identificarea precoce și corectă a cauzelor EDE ar putea crește șansele de a primi tratament antiepileptic țintit cu impact favorabil asupra dezvoltării

neurologice. Interferența cu procesele neurobiologice comune bolii este modalitatea cea mai de succes de a atenua crizele, a căror frecvență și durată se corelează cu afectarea cognitivă, ambele fiind caracteristici cheie ale EDE.

### Bibliografie

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
3. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, *et al.* Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016; 1: 37-44.
4. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24: 11-4.
5. Trivisano M, Specchio N. What are the epileptic encephalopathies? *Curr Opin Neurol* 2020; 33: 179-84.
6. J. Aicardi and S. Ohtahara, “Severe neonatal epilepsy with suppression-burst pattern,” in *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, J. Roger, M. Bureau, C. H. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, and P. Wolf, Eds., pp. 33–44, John Libbey, London, UK, 3rd edition, 2002.
7. L. Fusco, C. Pachatz, M. Di Capua, and F. Vigeveno, “Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome),” *Brain and Development*, vol. 23, no. 7, pp. 708–714, 2001.
8. N. Murakami, Y. Ohtsuka, and S. Ohtahara, “Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome,” *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, vol. 47, no. 2, pp. 197–200, 1993.
9. H. Komaki, K. Sugai, M. Sasaki *et al.*, “Surgical treatment of a case of early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia,” *Epilepsia*, vol. 40, no. 3, pp. 365–369, 1999.
10. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009;72:273-281.

11. Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. A longer poly-alanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007;81:361-366.
12. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008;40:782-788.
13. Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al., Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia* 2013;54:1282-1287.
14. Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;81:992-998.
15. Zerem A, Lev D, Blumkin L, et al. Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 Apr 18.
16. M. T. Mackay, S. K. Weiss, T. Adams-Webber et al., “Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society,” *Neurology*, vol. 62, no. 10, pp. 1668–1681, 2004.
17. R. Caraballo, M. Vacarezza, R. Cersó ‘simo et al., “Long- term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients,” *Seizure*, 2011.
18. F. Vigeveno, L. Fusco, R. Cusmai et al., “The idiopathic form of West syndrome,” *Epilepsia*, vol. 34, no. 4, pp. 743–746, 1993.
19. R. Guerrini, L. Parmeggiani, A. Kaminska, and O. Dulac, “Myoclonic astatic epilepsy,” in *Epilepsy Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, J. Roger, M. Bureau, C. H. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, and P. Wolf, Eds., pp. 106–112, *John Libbey*, London, UK, 3rd edition, 2002.
20. R. Guerrini, C. Dravet, P. Genton, A. Belmonte, A. Kaminska, and O. Dulac, “Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 39, no. 5, pp. 508–512, 1998.
21. A. Arzimanoglou, J. French, W. T. Blume et al., “Lennox- Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology,” *The Lancet Neurology*, vol. 8, no. 1, pp. 82–93, 2009.
22. H. Heiskala, “Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome,” *Epilepsia*, vol. 38, no. 5, pp. 526–531, 1997.
23. K. van Rijckevorsel, “Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings,” *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 4, no. 6, pp. 1001–1019, 2008.
24. G. Kluger, G. Kurlmann, E. Haberlandt et al., “Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience,” *Epilepsy and Behavior*, vol. 14, no. 3, pp. 491–495, 2009.
25. T. Loddenkemper, I. S. Fernandez, and J. M. Peters, “Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep,” *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 28, no. 2, pp. 154–164, 2011
26. M. Scheltens-De Boer, “Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children,” *Epilepsia*, vol. 50, supplement 7, pp. 13–17, 2009.
27. C. Panayiotopoulos, *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*, Springer, Berlin, Germany, 2nd edition, 2011.
28. G. Patry, S. Lyagoubi, and C. A. Tassinari, “Subclinical “electrical status epilepticus” induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases,” *Archives of Neurology*, vol. 24, no. 3, pp. 242–252, 1971.
29. M. Van Hirtum-Das, E. A. Licht, S. Koh, J. Y. Wu, W. D. Shields, and R. Sankar, “Children with ESES: variability in the syndrome,” *Epilepsy Research*, vol. 70, supplement 1, pp. S248– S258, 2006.
30. M. Buzatu, C. Bulteau, C. Altuzarra, O. Dulac, and P. van Bogaert, “Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep,” *Epilepsia*, vol. 50, supplement 7, pp. 68–72, 2009.
31. S. Saltik, D. Uluduz, O. Cokar, V. Demirbilek, and A. Derwent, “A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders,” *Epilepsia*, vol. 46, no. 4, pp. 524–533, 2005.
32. W. F. M. Arts, F. K. Aarsen, M. Scheltens-De Boer, and C. E. Catsman-Berrevoets, “Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins,” *Epilepsia*, vol. 50, supplement 7, pp. 55–58, 2009.
33. M. Nikanorova, M. J. Miranda, M. Atkins, and L. Sahlholdt, “Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep,” *Epilepsia*, vol. 50, no. 5, pp. 1127– 1131, 2009.
34. T. Loddenkemper, G. Cosmo, P. Kotagal et al., “Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep,” *Neurosurgery*, vol. 64, no. 2, pp. 328–337, 2009.
35. P. Veggiotti, M. C. Pera, F. Teutonico, D. Brazzo, U. Balottin, and C. A. Tassinari, “Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update,” *Epileptic Disorders*, vol. 14, no. 1, pp. 1–11, 2012.

36. A. Kaminska, A. Ickowicz, P. Plouin, M.F. Bru, G. Dellatolas, O. Dulac. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*, 36 (August (1)) (1999), pp. 15-29.
37. H. Oguni, Y. Fukuyama, T. Tanaka, *et al.* Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev*, 23 (November (7)) (2001), pp. 757-764.
38. U. Stephani. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 47 (Suppl 2) (2006), pp. 53-55.
39. J. Deng, Y.H. Zhang, X.Y. Liu, *et al.* Electroclinical features of myoclonic-astatic epilepsy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 49 (August (8)) (2011), pp. 577-582.
40. M. Trivisano, N. Specchio, S. Cappelletti, *et al.* Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*, 97 (November (1-2)) (2011), pp. 133-141.
41. R.H. Caraballo, N. Chamorro, F. Darra, S. Fortini, H. Arroyo. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*, 48 (May (5)) (2013), pp. 355-362.
42. K. Nickels, R. Thibert, S. Rau, *et al.* How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Res*, 144 (August) (2018), pp. 14-19.
43. S.A. Kelley, E.H. Kossoff. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*, 52 (November (11)) (2010), pp. 988-993.
44. M. Chipaux, W. Szurhaj, L. Vercueil, *et al.* Epilepsy diagnostic and treatment needs identified with a collaborative database involving tertiary centers in France. *Epilepsia*, 57 (May (5)) (2016), pp. 757-769.
45. A. Kaminska, H. Oguni. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol*, 111 (2013), pp. 641-652.
46. K. Angione, K. Eschbach, G. Smith, C. Joshi, S. Demarest. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Epilepsy Res*, 150 (February) (2019), pp. 70-77.
47. S.A. Mullen, C. Marini, A. Suls, *et al.* Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*, 68 (September (9)) (2011), pp. 1152-1155.
48. H. Oguni, T. Tanaka, K. Hayashi, *et al.* Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*, 33 (June (3)) (2002), pp. 122-132.
49. S. Kilaru, A.G.C. Bergqvist. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*, 48 (September (9)) (2007), pp. 1703-1707.
50. A.G. Bergqvist. Myoclonic astatic epilepsy and the use of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 100 (July(3)) (2012), pp. 258-260.
51. C. Doerge, T.W. May, M. Siniatchkin, S. von Spiczak, U. Stephani, R. Boor. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy?. *Eur J Paediatr Neurol*, 17 (January(1)) (2013), pp. 29-35.
52. K. Eschbach, A. Moss, C. Joshi, *et al.* Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Epilepsy Res*, 147 (September (24)) (2018), pp. 95-101.
53. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125-127.
54. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345-1356.
55. Cotter JA. An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol*. 2020;139(4):613-624.
56. Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers: localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia*. 2004;45(suppl 4):41-42.
57. Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, *et al.* Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*. 2020;61(1):81-95.
58. Liu S, Yu T, Guan Y, *et al.* Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain*. 2020;143(2):570-581.
59. Kannan L, Vogrin S, Bailey C, Maixner W, Harvey AS. Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2653-2667.
60. Cusmai R, Chiron C, Curatolo P, Dulac O, Tran-Dinh S. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 1990;31(6):747-755.
61. Bollo RJ, Kalthorn SP, Carlson C, Haegeli V, Devinsky O, Weiner HL. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex: special considerations. *Neurosurg Focus*. 2008;25(3):E13.
62. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, *et al.* Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery*. 2015;77(4):517-524.

63. Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2013;105(3):377–383.

64. Fallah A, Guyatt GH, Snead OC III, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e53565.

65. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* 2007;48(8):1477–1484.

66. Domanska-Pakiela D, Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Kotulska K, Dunin-Wasowicz D, Józwiak S. EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis complex patients - a prospective study of 5 patients. *Eur J Paediatr Neurol.* (2014) 18:458–68. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.12.006.

67. Davis PE, Kapur K, Filip-Dhima R, Trowbridge SK, Little E, Wilson A, et al. Increased electroencephalography connectivity precedes epileptic spasm onset in infants with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* (2019) 60:1721–32. doi: 10.1111/epi.16284.



## SECHELELE NEUROVEGETATIVE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU TUMORI CEREBELOASE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** sindrom afectiv cognitiv, simptome neurovegetative, tumori.

Vermisul cerebelos și nucleul fastigial reprezintă sistemul limbic cerebelos, care se face responsabil de comportamentul afectiv și exercită control asupra mai multor funcții vegetative. Sechelele neurovegetative cu modificări fizice, emoționale, cognitive duc la izolare socială a pacienților cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță. Studiarea și determinarea substratului anatomic al sindromului afectiv cognitiv cerebelos și simptomelor neurovegetative la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță va oferi posibilitatea de a elabora noi strategii terapeutice, menite să amelioreze calitatea vieții la acești pacienți.

### SUMMARY

#### NEUROVEGETATIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CEREBELLOUS TUMORS IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD

**Key words:** cognitive affective syndrome, neurovegetative symptoms, tumors.

The cerebellar vermis and the fastigial nucleus represent the cerebellar limbic system, which is responsible for affective behavior and exerts control over several vegetative functions. Neurovegetative sequelae with physical, emotional, cognitive changes lead to social isolation of patients with cerebellar tumors in the remote postoperative period. Studying and determining the anatomical substrate of cerebellar affective cognitive syndrome and neurovegetative symptoms in patients with cerebellar tumors in the distant postoperative period will provide the opportunity to develop new therapeutic strategies, aimed at improving the quality of life in these patients.

**Introducere.** Sechelele neurovegetative secundare tumorilor cerebelare depind de localizarea, gradul de diferențiere, severitatea simptomatologiei clinice și precocitatea diagnosticării tumorii, precum și de răspunsul acesteia la terapie, mai ales de prognosticul procesului primar de boală. Lipsa de recunoaștere din partea populației generale și a comunității medicale, absența unui algoritm stabilit de teste de diagnostic și o gamă mică de medicamente testate și validate pentru tratamentul sechelelor neurovegetative la pacienții cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță, fac imperative cercetările în acest domeniu. Disfuncția autonomă suprasedgmentară apare la pacienții cu tumori cerebelare în perioada postoperatorie la distanță ca o consecință a întreruperii arcului reflex autonom la nivel central. Astrocitomul pilocitic cerebelos (APC) este cel mai frecvent tip de tumoră benignă la copii, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 90%. APC implică vermisul și emisferele cerebeloase (de obicei unilaterale) cu frecvență aproximativ egală [1]. Tumorile

sunt localizate cel mai frecvent în lobul posterior al cerebelului. Conform OMS, 35-40% din tumorile cerebeloase sunt AP gr. I și meduloblastoame cca. 40%. Pentru studiul funcției cerebeloase la pacienții cu TC, este preferențială investigarea pacienților cu AP (au un prognostic bun în cazul efectuării ablației complete), pacienții cu meduloblastom necesită chimio și radioterapie postoperator, iar ultimele influențează negativ funcțiile cerebrale la copii. Pentru a nu confunda simptomele cerebeloase datorate leziunii tumorale cu imaturitatea cerebelului copiii examinați vor avea vârsta  $\geq 7$  ani (dezvoltarea postnatală maximă a cerebelului are loc în primul și al doilea an de viață, cerebelul atinge dimensiunea adultului la vârsta de 4-7 ani, mielinizarea continuă lent până la vârsta de 18-25 ani) [2].

Cerebelul a devenit centrul de interes al savanților preocupați de neuroștiințe de peste 50 de ani, în special din punct de vedere non-motor. Există multiple dovezi că

cerebelul este esențial pentru circuitele neuronale implicate în cogniție și emoție [3]. Cerebelul provine din placa alară a tubului neural, iar această regiune este cunoscută că dă naștere structurilor senzoriale ale sistemului nervos. Funcțional, cerebelul coordonează comunicații dintre sistemele senzorial și motor. Actualmente, se consideră că celulele cerebeloase se diferențiază în GABAergice și glutamatergice. Există tot mai multe dovezi care indică faptul că buza rombică produce neuroni glutamatergici, iar neuronii GABAergici provin din neuroepiteliu [4]. Neuronii granulați, celulele perie unipolare și celulele nucleare glutamatergice cerebeloase se dezvoltă din buza rombica. Neuronii Purkinje, neuronii nucleari cerebeloși GABAergici, interneuronii, inclusiv neuronii stelați, în coș, Golgi și Lugaro, toți își au originea în neuroepiteliul din ventriculul patru [5].

Dezvoltarea cerebeloasă implică diferite procese epigenetice care activează gene specifice în diferite momente. Influențele epigenetice includ influențe umorale din celulele endocrine. Dintre hormonii circulanți, un grup de hormoni lipofili mici, cum sunt steroizii (corticosteroidi, progesteron, androgeni și estrogeni) și hormonii tiroidieni au un rol important în mediarea influenței mediului asupra cerebelului. Receptorii pentru hormoni lipofili sunt localizați în principal în nucleul celular (receptori nucleari) și reprezintă cea mai mare familie de factori de transcripție reglată de liganzi. În cerebel, acestea sunt exprimate într-un anumit model specific temporal și spațial. Deficitul hormonului tiroidian, estrogen și progesteron în perioada postnatală cauzează tulburări de morfogenază. Pe lângă hormonii din circulație, mai mulți hormoni gonadici set produc local în celulele Purkinje (neurosteroidi) [6].

**Conexiuni cerebeloase cu sistemul limbic.** Există multiple dovezi care sugerează că cerebelul participă la funcții legate de sistemul limbic, inclusiv emoțiile și afectul [7]. Aceasta are la bază legăturile dintre nucleii și cortexul cerebelos cu structurile sistemului limbic. Legăturile cu cortexul asociativ și paralimbic implică o influență largă a cerebelului asupra comportamentului, inclusiv trăirea și exprimarea emoțiilor, tristeții și disperării, funcții integrative hipotalamo- viscerale/senzoriale, percepția durerii, modularea și intensitatea răspunsului la stimulii nocivi, precum și a altor comportamente non-motorii.

Relația anatomică cheie sunt proiecțiile nucleului fastigial pe zona tegmentală ventrală, interconexiunile cerebeloase cu septumul, hipocampul și amigdala, conexiunile cerebeloase directe cu circuitele hipotalamice care integrează activitatea somatică, viscerală și limbică și conexiunile indirecte cu nucleul accumbens, o structură dopaminergică mezolimbică care determină activitatea într-o paradigmă

de recompensă în structurile legate cu sistemul limbic. De asemenea, cerebelul este interconectat cu cortexul cingulat care joacă un rol în motivație și tonus emoțional, și cu regiunile asociative și paralimbice prefrontale, parietale posterioare, temporale superioare polimodale, și regiunile parahipocampale puternic implicate în procesarea de ordin înalt care integrează cogniția și emoțiile. Aceste conexiuni dintre zonele corticale și subcorticale ale sistemului limbic cu cerebelul (vermisul și nucleul fastigial în special) sunt baza anatomică care explică influența cerebeloasă asupra comportamentelor legate de sistemul limbic, demonstrată clinic și în studiile comportamentale și fiziologice. În diverse tulburări de neurodezvoltare, cum este autismul, se constată dereglări neuropatologice și neurochimice în cortexul și nucleii cerebeloși, precum și implicarea conexiunilor cerebelului cu zonele limbice cerebrale. Vermisul și nucleii fastigiali sunt considerați cerebelul limbic și urmează a fi studiate la fel ca și interconexiunile și legăturile funcționale cerebrocerebeloase. Acestea vor sta la baza strategiilor terapeutice de îmbunătățire a modulării cerebeloase a structurilor legate de sistemul limbic pentru a trata tulburările neuropsihiatrice: tulburările de personalitate, emoționale și afectul, asigurate de cerebelul limbic, în special vermisul cerebelos și nucleul fastigial [8]. Intellectul și emoțiile sunt strâns legate între ele [9], și astfel, zonele cerebelului implicate în fenomene neuropsihiatrice se pot extinde dincolo de zonele cerebeloase legate doar de regiunile considerate în mod tradițional ca limbice. Paul Broca a introdus termenul de lob limbic format din girusul cingular, hipocamp, girus parahipocampal ale suprafeței mediale a creierului mamiferelor. James Papez a introdus noțiunea de sistem limbic, o serie de zone interconectate ale creierului care asigură trăirea și exprimarea emoțiilor. Papez a presupus că hipotalamusul, nucleii anteriori ai talamusului, girus cinguli, hipocampul și interconexiunile lor constituie un mecanism armonios care poate genera „emoția centrală și participarea la exprimarea emoțională” [6]. Actualmente regiunile considerate părți integrante ale sistemului limbic sunt: amigdala, cortexul cingulat, fornixul, hipocampul, hipotalamusul, cortexul olfactiv, talamusul, trunchiul cerebral, zona tegmentală ventrală și părți ale cortexului prefrontal [10]. Striatul ventral și amigdala extinsă, nu au fost incluse inițial în circuitul limbic, dar acum sunt recunoscute drept substrat cerebral esențial pentru trăirea și expresia emoțiilor [11]. La fel ca și striatul ventral, unele regiuni ale cerebelului conțin circuite neuronale destinate emoției. Și dacă cerebelul are un rol în experiența și expresia afectivă, el trebuie să fie legat anatomic de regiunile limbice pentru ca cerebelul să influențeze elementele constitutive ale afectului.

Fornixul, tractul mamilotalamic, fasciculul median al creierului anterior și fasciculul cingulum sunt strâns legate de sistemul limbic clasic, inclusiv cu nucleul talamic anterior, hipotalamus, cortexul cingulat și hipocamp. Regiunile limbice sunt, de asemenea, legate de aria tegmentală ventrală, substanța cenușie periapeductală și nucleul interpeduncular. Tractul mamilotalamic face legătura între corpurile mamilare și nucleii talamici anteriori și sunt conectate cu cerebelul prin proiecții către nucleii din porțiunea bazală a punții. Cortexul cingulat este important pentru sentimentul introspectiv al emoțiilor și acesta susține, de asemenea, alte comportamente, inclusiv inițierea, motivația și comportamentul orientat către un scop [12]. Cortexul cingulat anterior modulează activitatea autonomă și răspunsurile emoționale interne, precum și domeniul cognitiv care este implicat în activitatea scheletomotorie și răspunsul la stimulii nocivi. În cadrul experiențelor pe maimuțe, a fost demonstrat că cortexul cingular se proiectează în cerebel prin nucleii bazei pontine. Zona cortexului cingular rostral se proiectează spre nucleii pontini mediali, iar cortexul cingulat caudal se proiectează spre regiunile mai laterale pontine. Fibrele originare din diferite părți ale cortexului cingular ajung în nucleii pontini și parafloculus ventral [13].

Studiile de cartografiere psihologică, au arătat că stimularea cerebelului produce multiple efecte asupra sistemului limbic. Stimularea vermisului rostral, nucleului fastigial și foliei intermediare mediane a cerebelului, are ca rezultat facilitarea activității regiunii septale, inhibarea unităților din hipocamp și un model mixt de răspunsuri fiziologice în amigdală. Stimularea emisferelor cerebelului sau a nucleului dințat nu produce nici o modificare a activității în aceste zone, iar stimularea vermisului posterior induce facilitarea neesențială a nucleilor septali și nici o modificare în hipocamp. Aceste dovezi confirmă teoria că nucleul fastigial este o parte integrantă a rețelei pentru emoție și epilepsie [14].

**Material și metode.** În perioada anilor 2017-2022, în Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” au fost testați în perioada postoperatorie tardivă ( $\geq 2$  ani după intervenție) 30 pacienți pediatrici, la care s-a intervenit neurochirurgical pentru astrocitom pilocitic cerebelos, în intervalul dintre anii 2001-2020. După localizare pacienții au fost repartizați în grupe egale: 10 pacienți cu tumoră în vermis, la 10 copii tumora a fost localizată în emisfera cerebeloasă dreaptă și la 10 copii – în emisfera cerebeloasă stângă. Pacienții au fost examinați paraclinic pre și postoperator prin RMN cerebrală, EEG cu probe funcționale, examenul neurologic pentru aprecierea tulburărilor motorii și ataxiei cu ajutorul Scalei Internaționale

de Evaluare a Ataxiei (ICARS). Tulburările non-motorii: sindromului afectiv cognitiv cerebelos (SACC) și simptomele neurovegetative au fost determinate prin scalele GAD-7, PHQ-9, PDS-10, COMPASS 31. Datele obținute în studiu au fost prelucrate statistic prin programul Quanto.

**Rezultate.** În cazul pacienților cu APC, simptomele progresează insidios timp de câteva luni sau ani, înainte de diagnostic. Acesta permite să aibă loc compensarea clinică. Adesea, ataxia se manifestă numai după extirparea tumorii, pe fondalul leziunii chirurgicale acute. Dintre toate grupele de copii examinați dereglările motorii, de coordonare, dereglările de vorbire, ataxia, memoria verbală, memorarea cifrelor, capacitatea de analiză, au fost cel mai exprimate la copiii cu localizarea tumorii în emisfera cerebelară dreaptă, fiind prezente la toți copiii examinați. Copiii la care tumora a fost localizată la nivelul emisferei cerebeloase stângi au manifestat cel mai exprimat grad de depresie, dereglări de orientare vizuo-spațială, asteriognozie, adiadocochinezie, o alterare mai evidentă a percepției ritmurilor, deficiențe de memorare. Pacienții la care tumora a fost localizată în vermis au avut cele mai pronunțate sechele neurovegetative, la aceștia a fost mai accentuate dereglările oculomotorii, nistagmul. Frecvența tulburărilor neurovegetative cu grad sever de manifestare: intoleranță ortostatică – în 50% cazuri; dereglări vazomotorii – la 93% dintre pacienți; dereglări secretomotorii – în 70% cazuri; dereglări gastrointestinale – la 67%; tulburări de micțiune – la 37%; dereglări pupilo-motorii – în 53% cazuri; deficit de limbaj expresiv – 43% cazuri, dificultăți în conversația spontană – 37% cazuri; deficiențe de focusare a atenției, flexibilitate mentală – 93% cazuri; reacție comportamentală exagerată/diminuată – 50% cazuri; gânduri lipsite de logică, paranoia – 27% cazuri; lipsă de empatie, apatie, reacție pasivă – 37% cazuri; agresivitate, furie, iritabilitate, dificultăți în respectarea limitelor și granițelor sociale – 33%.

**Discuții.** Circuitele cerebelo-hipotalamice sunt căile bidirecționale care leagă toți cei patru nuclei cerebeloși cu hipotalamusul, este antrenat în integrarea viscerosomatică. Aceste conexiuni au influență în nutriție, sistemele cardiovasculare, osmotice, respiratorii, micțiune, imunitate, emoție și alte reglementări nonsomatice. Se presupune că aceste căi cerebelo-hipotalamice sunt modulatori esențiali și coordonatori care integrează răspunsurile viscerele și comportamentale. Acest rol poate explica, în parte, de ce multe studii care investighează funcțiile viscerele implică și cerebelul. Circuitele directe cerebelo-hipotalamice au fost confirmate anatomic și fiziologic. Studiile experimentale asupra circuitelor cerebelar-hipotalamice arată că partea posterioară a nucleului dorsomedian

hipotalamic primește proiecții directe din cerebel și puține proiecții către nucleul posterior al hipotalamusului.

Cartografierea leziunii-simptomelor cerebeloase la copiii cu TC, este indicată în perioada postoperatorie tardivă. Deoarece, multiple simptome sunt cauzate de efectul de masă (de exemplu, din cauza prezenței chisturilor în AP și hemangioblastom), locul exact al leziunii este dificil de determinat înainte de extirparea tumorii [15].

**Concluzii.** În cadrul studiului au fost examinați doar pacienții cu astrocitom pilocitic cerebelos, care reprezintă o tumoră de grad mic, cu pronostic favorabil și o rată de supraviețuire la 10 ani de peste 90%, care nu au fost supuși chimioterapiei și radioterapiei, la distanța de cel puțin 2 ani postoperator, iar rezultatele obținute arată că dereglările neurovegetative prezintă a problemă majoră în perioada tardivă postoperatorie la acești pacienți, independent de alți factori agravanți cum sunt gradul avansat, radioterapia, chimioterapia.

În concluzie, adulții tineri care au fost operați de APC în copilărie sau adolescență sunt cea mai bună opțiune pentru a studia cartografierea leziunii-simptome în cerebel. 67% dintre pacienții operați cu tumori cerebeloase au sechele neurovegetative severe. Sindromul afectiv cognitiv cerebelos (SACC) posibil a fost diagnosticat la 13%, SCAC probabil a fost identificat la 20% dintre cei examinați, SACC definit a fost stabilit la 67% din pacienții examinați. Dintre toate grupele examinate, dereglările motorii, de coordonare, dereglările de vorbire, ataxia, memoria verbală, memorarea cifrelor, capacitatea de analiză, au fost mai exprimate la localizarea tumorii în emisfera cerebelară dreaptă, fiind prezente la toți cei examinați. Cel mai exprimat grad de depresie, dereglări de orientare vizuo-spațială, asteriognozie, adiadocochinezie, o alterare mai evidentă a percepției ritmurilor, deficiențe de memorare la localizarea tumorii la nivelul emisferei cerebeloase stângi. Dezregularea afectului a fost diagnosticată în cazul tuturor copiilor cu tumoră localizată în vermisul cerebelos. Pacienții cu tumora localizată în vermis au avut cele mai pronunțate sechele neurovegetative, dezregularea afectului – deficit de control emoțional (anxietate, atacuri de panică, agresivitate), la aceștia a fost mai accentuate și dereglările oculomotorii, nistagmul.

Sechelele neurovegetative în perioada postoperatorie la distanță la copiii operați cu tumori cerebeloase impun monitorizare și asistență medicală permanentă în procesul de recuperare.

### Bibliografie

1. Elwatidy S M, Ahmed J, Bawazir M H, et al. Outcome of Childhood Cerebellar Pilocytic Astrocytoma:

A Series With 20 Years of Follow Up. *Cureus*. 2022, 14(2):e22258. doi:10.7759/cureus.22258

2. Adeli E, Zhao Q, Zahr et al. Deep learning identifies morphological determinants of sex differences in the pre-adolescent brain. *Neuroimage*. 2020;223:117293. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117293. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841716; PMCID: PMC7780846.

3. JD Schmahmann, CJ Stoodley et al. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*. 2010, 46(7), pp. 831-844.

4. B Carletti, F Rossi. Neurogenesis in the Cerebellum. *The Neuroscientist*, 2008.

5. C Englund, T Kowalczyk et al. Unipolar Brush Cells of the Cerebellum Are Produced in the Rhombic Lip and Migrate through Developing White Matter. *Journal of Neuroscience*. 2006, 26(36), pp. 9184-9195.

6. Noriyuki Koibuchi and Yayoi Ikeda. Hormones and Cerebellar Development. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. 2013, pp. 319–339.

7. GJ Blatt, AL Oblak, JD Schmahmann, Cerebellar Connections with Limbic Circuits: Anatomy and Functional Implications. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. 2013, pp. 479-497.

8. JD Schmahmann. The Role of the Cerebellum in Cognition and Emotion: Personal Reflections Since 1982 on the Dysmetria of Thought Hypothesis, and Its Historical Evolution from Theory to Therapy. *Neuropsychology Review*. 2010, 20, pp. 236–260.

9. Barbas, H., John, Y. J. et al. Anatomy and computational modeling of networks underlying cognitive-emotional interaction. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013, 7. Article 101. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00101>

10. L Heimer, GW Van Hoesen et al. The limbic system: a concept in perpetual search for a definition. *The New Anatomy of the Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness*. 2008, pp. 1-13.

11. ten Donkelaar, H.J., Insausti, R., et al. The Limbic System. In: *Clinical Neuroanatomy* Springer, Cham. 2020, pp. 745–830 .

12. Schutter, D.J.L.G. Human Cerebellum in Motivation and Emotion. In: Manto, M.U., Gruol, D.L., et al. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Springer, Cham. 2022. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-23810-0\\_79](https://doi.org/10.1007/978-3-030-23810-0_79)

13. Jian-Zhong Guo, Britton A Sauerbrei, et al. Disrupting cortico-cerebellar communication impairs dexterity *eLife*. 2021, 10:e65906. <https://doi.org/10.7554/eLife.65906>

14. Martha L Streng, Esther Krook-Magnuson. Excitation, but not inhibition, of the fastigial nucleus

provides powerful control over temporal lobe seizures. *J Physiol.* 2020;598(1):171-187. doi: 10.1113/JP278747.

15. Karnath, H.O., Steinbach, J. P. Do brain tumours allow valid conclusions on the localisation of human

brain functions? — objections. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior.* 2011, 47(8), pp. 1004–1006.

## IMPACTUL CONSUMULUI DE TUTUN ASUPRA MICROBIOMULUI ORAL LA PACIENȚII CU CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE CAP-GÂT

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

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

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

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** microbiom oral, agenți patogeni parodontali, carcinom cu celule scuamoase de cap și gât.

*Introducere.* Cercetările privind relația dintre microbiomul uman și tumorile maligne au primit un interes deosebit în ultimii ani. În ceea ce privește microbiota orală, există diferite tipuri de bacterii care sunt asociate cu oncogeneza carcinomului cu celule scuamoase de cap și gât (HNSCC). *Scopul studiului* a fost determinarea efectului fumatului de tutun asupra componenței florei bucale prin analiza cantitativă a microorganismelor parodontale. *Material și metode.* Au fost analizate 26 de probe de salivă și tampon bucal de la pacienți cu HNSCC prin metoda RT-qPCR. S-a utilizat kit-ul „Dentoscreen” (Litech, Rusia), care permite identificarea ADN-ului a 7 agenți patogeni parodontali: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* și *Tannerella forsythia*. *Rezultatele* arată că *F. nucleatum* depășește norma în 20 de probe și *T. forsythia* în 18 probe. *F. nucleatum* se găsește în concentrații mari la majoritatea fumătorilor și doar la un pacient din categoria „nefumători”. Probele cu concentrații anormale de *A. actinomycetemcomitans* prezintă concentrații mari pentru majoritatea speciilor. De asemenea, integrarea cu datele clinice indică prezența patologică a *P. endodontalis* la toți pacienții cu carcinom laringian și cca. la 30% dintre pacienții cu carcinom al buzei și orofaringelui. *Concluzii.* În urma analizei probelor la pacienții cu HNSCC, s-a observat că la persoanele din categoria “fumători” s-a depistat concentrații mari de *Fusobacterium nucleatum* și *Tannerella forsythia*.

### SUMMARY

#### THE IMPACT OF TOBACCO CONSUMPTION ON THE ORAL MICROBIOME IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

**Keywords:** oral microbiome, periodontal pathogens, squamous cell carcinoma of the head and neck.

*Introduction.* Research on the relationship between the human microbiome and malignant tumors has received particular interest in recent years. Regarding the oral microbiota, there are different types of bacteria that are associated with oncogenesis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Purpose* was the determination of the effect of tobacco smoking on the composition of the oral flora through the quantitative analysis of periodontal microorganisms. *Material and methods.* 26 saliva and oral buffer samples were analyzed from patients with HNSCC by quantitative PCR method. A comprehensive quantitative research kit „Dentoscreen” (Litech) was used, which allows the identification of the DNA of 7 periodontal pathogens: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* și *Tannerella forsythia*. *The results* show that *F. nucleatum* exceeds the norm in 20 samples and *T. forsythia* in 18. *F. nucleatum* is found in high concentrations in most smokers and only in one patient in the „Non-smokers” category. Samples with abnormal concentrations of *A. actinomycetemcomitans* show high concentrations for most species. Also, the integration with clinical data indicates the pathological presence of *P. endodontalis* at all patients with laryngeal carcinoma and approx. in 30% of patients with lip and oropharynx carcinoma. *Conclusions.* Following the analysis of samples from patients with HNSCC, it was observed that high concentrations of *Fusobacterium nucleatum* and *Tannerella forsythia* were detected in the „Smokers” category.

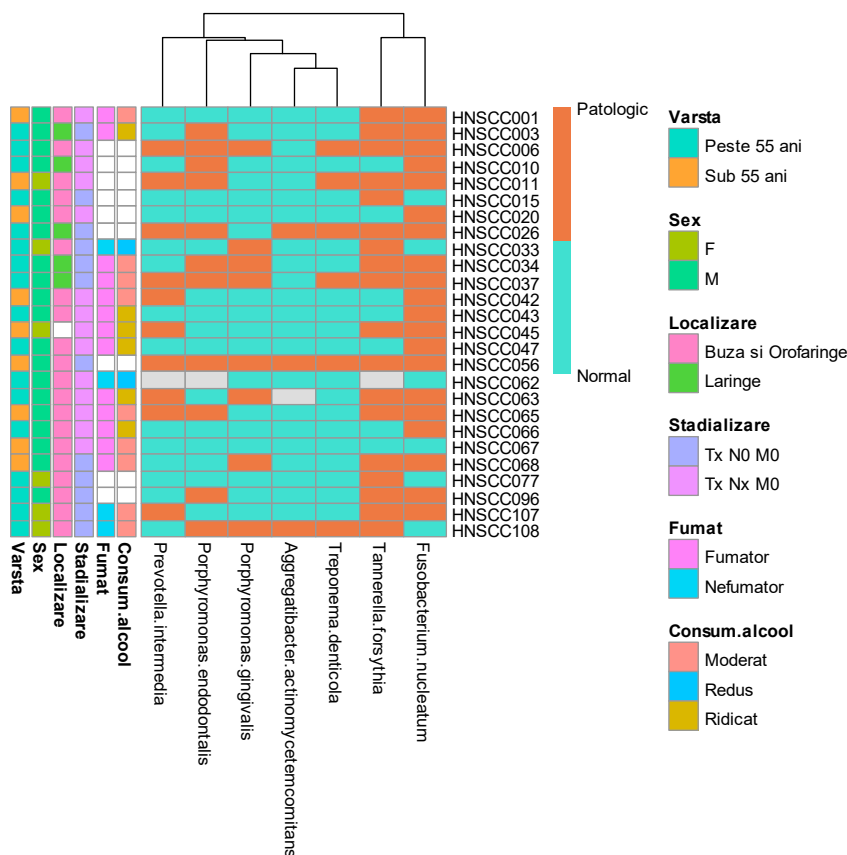
**Introducere.** Cancerul cap-gât ocupă locul șase printre tumorile maligne sistemice. Conform Cancer Registru, în Republica Moldova pe parcursul anului 2020 au fost luați la evidență 563 persoane cu cancer cap-gât, dintre care 317 au prezentat forma histologică scuamocelulară, iar în 2021 - 526 cazuri noi, 331 dintre ele fiind cu celule scuamoase. Unii dintre factorii care cresc riscul de a dezvolta cancerul de cap-gât sunt consumul de tutun, consumul intens de alcool, infecția cu virusul papiloma uman (HPV), dar și microorganismele patogene sau dereglarea microflorei bucale [1]. Fumatul reprezintă un factor de risc major ținând cont că fumul de țigară conține sute de substanțe chimice toxice. Se știe că fumatul regulat crește riscul persoanelor de apariție a HNSCC și a altor tipuri de cancer, precum și boli pulmonare obstructive cronice, boli cardiovasculare și parodontoză. În plus, fumatul afectează direct mucoasa bucală și, prin urmare compoziția bacteriană orală [2] Disbioza microbiană orală poate afecta buna funcționare a organismului și declanșarea unei varietăți de boli, precum cancerul. Microorganismele orale pot acționa direct asupra apariției și dezvoltării tumorilor prin unele citokine și căi de semnalizare sau pot promova formarea, deteriorarea și metastazarea tumorilor prin

reglarea răspunsului imun dintre tumoare și organism [3,6]. Analiza datelor publice și sinteza diferitor studii relevă că microorganismele cu cel mai mare efect carcinogenic în HNSCC sunt *Fusobacterium nucleatum* și *Porphyromonas gingivalis*. Alte genuri care pot avea un rol însemnat în tumorigeneza HNSCC sunt *Prevotella*, *Treponema*, *Streptococcus*, etc.

**Scopul studiului** a fost determinarea efectului fumatului de tutun asupra componenței florei bucale prin analiza cantitativă a microorganismelor paradontale.

**Material și metode.** Au fost analizate 26 de probe de salivă și tampon bucal de la pacienți cu HNSCC prin metoda RT-qPCR. S-a utilizat kit-ul „Dentoscreen” (Litech, Russia), care permite identificarea ADN-ului a 7 agenți patogeni paradontali: *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* și *Tannerella forsythia*.

**Rezultatele** arată că cea mai mare frecvență a concentrației patologice este în cazul *Fusobacterium nucleatum* (20 probe) și *Tannerella forsythia* (18 probe).



**Fig. 1. Concentrația bacteriilor paradontale în microbiomul oral al pacienților cu HNSCC**

*Fusobacterium nucleatum* se întâlnește în concentrație mare la majoritatea pacienților fumători și doar la

un singur pacient din categoria „Nefumător” (tabelul 1). În ce privește microorganismele *Aggregatibacter*

*actinomycescomitans* și *Treponema denticola*, acestea formează un cluster ce indică asupra frecvenței scăzute a numărului de probe cu concentrații anormale și sugerează relația mutuală de “specii companion” sau “specii

sinergetice”. În general, probele cu valori patologice ale *A. actinomycescomitans* prezintă valori anormale pentru majoritatea speciilor.

Tabelul 1

#### Corelația specie – efect carcinogen

Efect carcinogen	Specia
Crescut ↑	<i>Fusobacterium nucleatum</i> și <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Moderat crescut ↑	<i>Prevotella</i> , <i>Treponema</i> , <i>Streptococcus</i>

De asemenea, integrarea cu datele clinice, atestă prezența patologică a speciei *Porphyromonas endodontalis* la toți pacienții cu carcinom laringian și la aprox. 30% pacienți

cu carcinom de buză și orofaringe (tabelul 2). Nu au fost observate diferențe clare între sexe, categoriile de vârstă sau stadiul tumorii.

Tabelul 2

#### Corelația concentrațiilor anormale a speciilor de bacterii cu condiția și/sau locul tumorii primare

Condiția/locul tumorii primare	Specia
Fumat (tabac)	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Carcinom laringian	
Carcinom de buză și orofaringe (30 %)	<i>Porphyromonas endodontalis</i>

**Discuții.** Cercetările realizate pe parcursul anilor au demonstrat o legătură strânsă între microbiota bacteriană din cavitatea bucală și cancer, în special cu cancerul cu celule scuamoase de cap-gât. Cu toate acestea HNSCC este cauzat de mai mulți factori simultan și contribuția bacteriilor este dificil de separat de ei. Conform literaturii de specialitate s-a dovedit că *P. gingivalis* și *F. nucleatum* sunt ambele capabile să inducă producția de citokine inflamatorii, precum și proliferarea celulară și invazia celulară, în HNSCC prin diferite mecanisme. *P. gingivalis* este responsabil pentru inducerea producției de interleukine, factor de necroză tumorală (TNF)-α și metaloproteinaze de matrice (MMP) și pentru inhibarea apoptozei [4,5]. De asemenea să prevină activitatea genei supresoare de tumori p53. S-a demonstrat, că expunerea continuă a *P. gingivalis* crește gradul invaziv al HNSCC.

**Concluzii.** În urma analizei probelor la pacienții cu HNSCC, s-a observat că la persoanele din categoria “Fumători” s-a depistat concentrații mari de *Fusobacterium nucleatum* și *Tannerella forsythia*.

#### Bibliografie

1. Chocolatewala N, Chaturvedi P, Desale R. The role of bacteria in oral cancer. Indian J Med Paediatr Oncol.

2010 Oct;31(4):126-31. doi: 10.4103/0971-5851.76195. PMID: 21584217; PMCID: PMC3089920.

2. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Prim. 2020; 61, 6:1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>

3. Mark Stasiewicz, Tomasz M. Karpiński. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. Seminars in Cancer Biology, 2021. ISSN 1044-579X. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.11.002>

4. Peng, X., Cheng, L., You, Y. et al. Oral microbiota in human systematic diseases. Int J Oral Sci 14, 14 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>

5. Tuominen H, Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. Pathobiology, 2021;88:116-126. doi: 10.1159/000510979

6. Willis JR, Gabaldón T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. Microorganisms. 2020 Feb 23;8(2):308. doi: 10.3390/microorganisms8020308. PMID: 32102216; PMCID: PMC7074908



© TIHAI OLGA<sup>1</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>, NATALIA BARBOVA<sup>1,2</sup>, RACOVITĂ STELA<sup>1</sup>,  
VLADIMIR EGOROV<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>

## EFECTUL GENOTIPULUI MATERN AL METABOLISMULUI ACIDULUI FOLIC ASUPRA DEZVOLTĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE CEREBRALE

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

<sup>2</sup> Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** diagnostic, malformații congenitale cerebrale, copii, gene

*Introducere.* Malformațiile congenitale cerebrale reprezintă una dintre cele mai comune și mai grave defecte înnașcute la copii cauzate de factori genetici și de mediu. Actualmente se studiază metabolismul foliaților și calea metabolică a unui carbon la nivel molecular, ca potențialii factorii de risc genetic cu acumularea homocisteinei intracelular și implicarea în metilarea ADN-ului. Un șir de reviuiri sistematice, studii clinice și de meta-analiză randomizate au demonstrat o scădere semnificativă a MCC cu circa 70% în cazul administrării suplimentelor cu foliați în perioadele critice ale organogenezei, până și după concepere. *Scopul* lucrării de față constă în studierea rolului polimorfismelor genelor ciclului folat (MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) la mamele copiilor cu MCC. *Material și metode.* În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 70 femei cu copii diagnosticați cu MCC, trimiși spre examinare în Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2020-2022. Diagnosticul genetic a fost efectuat prin metoda de PCR. Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiu s-a realizat prin program Quanto. *Rezultate.* A fost realizat studiul anumitor gene implicate în sintetizarea acidului folic (genele ciclului foliaților MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) la 70 de mame ale copiilor cu MCC folat-dependente. S-au constatat mutații în genele MTHFR677 și MTR2756 la 21 de mame ale copiilor cu MCC folat-dependente, iar mutațiile în genele MTR1298 și MTRR66 – la 44 de mame și 5 cazuri cu genotip normal. Printre cele mai frecvente MCC folat-dependente depistate la copiii din studiul nostru au fost: hidrocefalia – 17 cazuri (23.4%), urmată de anencefalia – 3 cazuri (4.7%). *Concluzii.* Insuficiența de acid folic în asociere cu cauzele genetice duce la apariția MCC la copii. În acest sens, este esențial identificarea factorilor predispozanți cu risc sporit pentru dezvoltarea MCC folat-dependente.

### SUMMARY

#### EFFECT OF MATERNAL GENOTYPE OF FOLIC ACID METABOLISM ON THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL BRAIN MALFORMATIONS

**Keywords:** diagnosis, congenital cerebral malformations, children, genes

*Introduction.* Congenital cerebral malformation (CCM) are one of the most common and serious birth defects in children caused by genetic and environmental factors. Folate metabolism and the metabolic pathway of a carbon at the molecular level are currently being studied as potential genetic risk factors with intracellular homocysteine accumulation and involvement in DNA methylation. A number of systematic reviews, randomized clinical studies and meta-analyses have demonstrated a significant reduction in neural tube defect (NTD) of approximately 70% when folate supplementation is administered during critical periods of organogenesis, even after conception. *The aim* of this paper is to study the role of folate cycle gene polymorphisms (MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66) in mothers of children with CCM. *Material and methods.* The study was performed at the Medical Genetics Center of the IMSP Mother and Child Institute, during the years 2020-2022. In the investigation process, a medical-genetic consultation was used, which aimed to identify the target group, consisting of 70 women who gave birth to children with CCM. The genetic diagnosis was performed by the PCR method. The statistical processing of the data obtained in the study was performed by Quanto program. *Results.* In the study, in the 70 mothers of children with folate-dependent

MCC, certain genes involved in folic acid synthesis were investigated (folate cycle genes MTHFR677; MTHFR1298; MTR2756; MTRR66). Mutations were found in the MTHFR677 and MTR2756 genes in 21 mothers of children with folate-dependent CCM, in 44 mothers - mutations in the MTHFR1298 and MTRR66 genes, and in 5 cases a normal genotype was determined. Among the most common folate-dependent CCM detected in children in our study were: congenital hydrocephalus – 17 cases (23,4%), anencephalus – 3 cases (28.5%). *Conclusions.* Insufficiency of folic acid in association with genetic causes leads to the appearance of MCC in children. In this regard, it is essential to identify predisposing factors with increased risk for the development of folate-dependent CCM.

**Introducere.** Diagnosticul precoce al malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) la copii reprezintă una din prioritățile medicinei contemporane, în special al geneticii medicale și neuropediatriei [10]. Un șir de reviuuri sistematice, studii clinice și de meta-analiză randomizate au demonstrat o scădere semnificativă a DTN cu circa 70% în cazul administrării suplimentelor cu foliați în perioadele critice ale organogenezei, până și după concepere [7, 9]. Necesitatea vitală al acidului folic în scop de profilaxie al patologiei de tub neural în timpul sarcinii a contribuit la o inițiativă majoră în domeniul sănătății publice în anii 1990, inclusiv suplینirea obligatorie a alimentelor cu acid folic în SUA și Canada și o politică la nivel național de a utiliza suplimente cu acid folic la etapa de planificare al sarcinii 400g/zi în Marea Britanie. Efectele pe termen lung ale acestor doze mari asupra dezvoltării placentare sau fetale nu sunt cunoscute. Cu siguranță cunoașterea factorilor genetici și abordarea personalizată în necesitatea de acid folic reduce riscul de complicații legate de supradozarea lor sau reducerea expresiei MTHFR la nivelul ficatului matern și făt [9] și prescrierea neargumentată.

Potrivit datelor Registrului Național al MC (CSRGM) la nou-născuți din Republica Moldova în perioada 2011-2018 incidența anomaliilor SNC este 1,92 la 1000 de nou-născuți, dintre care anomaliile SNC ocupă 11% din toate anomaliile congenitale [2]. Potrivit datelor Registrului Central al Anomaliilor Congenitale (EUROCAT) incidența anomaliilor congenitale ale SNC în perioada 2011-2018 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 [1].

Impactul major al frecvenței acestor stări patologice la copii se explică prin faptul că influența anumitor factori teratogeni și mutageni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei generează apariția modificărilor genotipice și fenotipice la copii [4]. În majoritatea cazurilor este posibil de a stabili natura multifactorială a anomaliilor congenitale [5]. În acest sens, rămâne relevantă căutarea celor mai informativi factori de risc pentru dezvoltarea lor, care fac posibilă precizarea probabilității acestei patologii și planificarea măsurilor preventive pentru a preîntâmpina nașterea copiilor cu MC cerebrale.

Diverse efecte combinate ale multor factori pot acționa ca și cauze principale [8]. S-a dovedit că o contribuție semnificativă în apariția malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) la copii are starea inițială de sănătate a părinților, efectele adverse ale mediului, infecțiile intrauterine și cauza ereditară [3, 6, 7].

**Scopul** lucrării de față constă în cercetarea rolului polimorfismelor genelor ciclului folat (MTHFR677; MTR1298; MTR2756; MTRR66) la mamele copiilor cu MCC.

**Material și metode.** În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 70 femei cu copii dignosticați cu MCC, trimiși spre examinare în Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2020-2022. Diagnosticul genetic a fost efectuat prin metoda de PCR. Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiu s-a realizat prin programa Quanto.

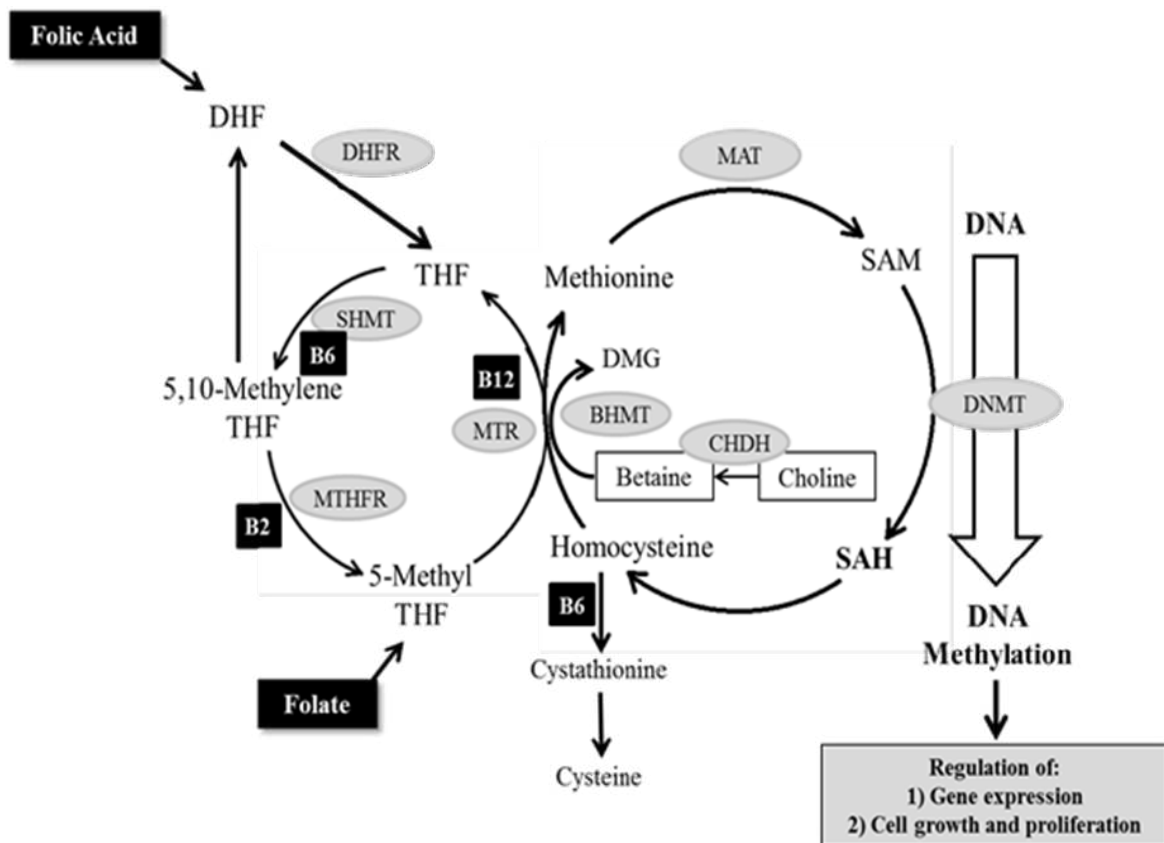
**Rezultatele investigațiilor.** Actualmente se studiază metabolismul foliaților și calea metabolică unui carbon la nivel molecular, ca potențialii factori de risc genetic ce se pot asocia cu MCC, cu acumularea homocisteinei intracelular și implicarea în metilarea ADN-ului și expresia genelor. Necesitatea în acid folic pe timp de sarcină datorită rolurilor sale importante în dezvoltarea placentară și embrionară. Nivelul de acid folic sub limită la mamă în timpul perioadelor perinatale și gestaționale s-a dovedit a fi asociat cu un risc crescut de malformații congenitale, cum ar fi defecte ale tubului neural (DTN), malformații cardiace congenitale și greutate scăzută a pruncilor la naștere.

O cauză a anomaliilor congenitale o constituie dereglarea genelor în ciclul de bază al metabolismului foliaților sau metionina sintaza. Incidenței carenței heterozigote MTHFR la populație este mai mare, forma homozigotă 677 TT a fost descoperită a fi un factor de risc pentru HHcy ușoară și a fost prezentă la 10-15% din multe populații, cum ar fi albi nord-americani, multe populații europene și asiaticii de est. S-a observat că unele populații cu rădăcini spaniole/sudice ale Europei (cum ar fi hispanici americani) au o prevalență de până la 25%. În cazul

defectului homozigot MTHFR se înregistrează diverse afecțiuni ale sistemului nervos central.

Gena 5-MTHF este cunoscută ca formă biologic activă de folat care intră în fluxul sangvin și este transportat către celulele periferice. 5-MTHF este singura formă de folat care poate traversa bariera hematoencefalică. În timpul gestației, 5-MTHF circulant la mamă se leagă de

receptorii de folat placentari de pe suprafața corială, care este apoi transportat la făt. Ca rezultat, organele periferice și centrale preiau 5-MTHF prin intermediul acidului folic redus purtător (RFC) sau receptor de folat (FR). În celulele periferice, 5-MTHF este demetilată în THF prin 5-MTHF-homocisteină metiltransferaza și metilcobalamina derivată din vitamina B12 ca coenzimă (figura 1).



Abbreviations: Vitamin B6 (B6); Vitamin B12 (B12); Vitamin B2 (B2; riboflavin); dihydrofolate (DHF); tetrahydrofolate (THF); hydroxymethyltransferase (SHMT); methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD); methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR); choline dehydrogenase (CHDH); betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT); dimethylglycine (DMG); methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase or methionine synthase (MTR); methionine adenosyltransferase (MAT); S-adenosylmethionine (SAM); S-adenosylhomocysteine (SAH); DNA methyltransferase (DNMT). Modified from [135].

**Fig. 1. Extras din Gestational Diet Folic Acid Content and Development and Function of Food Intake Regulation in Rats, Neil Victor Yang (2018).**

Conform obiectivelor studiului, inițial am analizat distribuția genotipurilor pentru genele MTHFR677T, MTHFR1298C, MTHFR2756G și MTR66G la mamele copiilor cu MCC, în baza tabloului clinic și paraclinic la adresare.

Inițial, am realizat evaluarea distribuției genotipurilor genelor ciclului de folat MTHFR677 și MTR2756 (figura 2) la mamele copiilor cu diagnosticul stabilit în perioada postnatală.

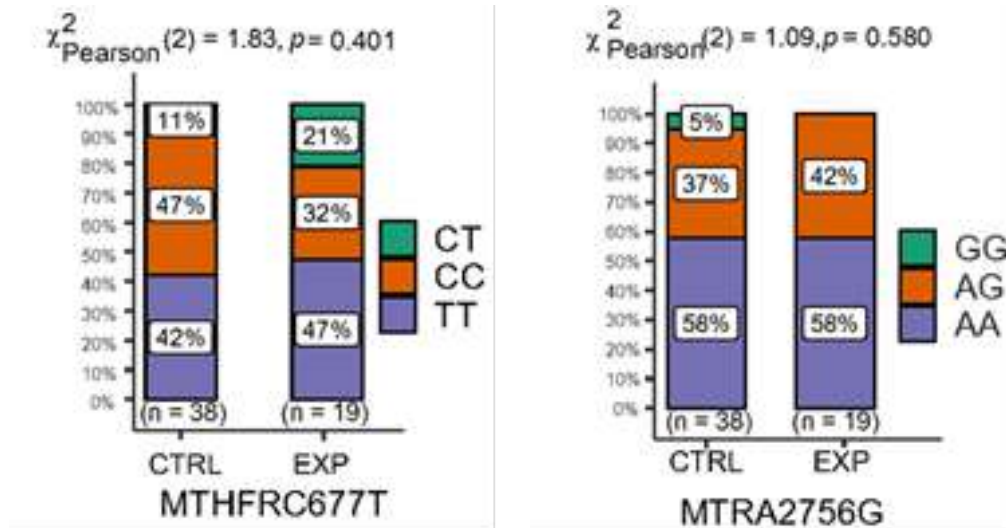


Fig. 2. Distribuția variantelor de genotip a genelor MTHFR677 și MTR2756, la mamele copiilor cu MCC.

După cum se observă în figura 2, între gena MTHFR677T, MTR2756G nu se atestă diferențe statistice semnificative privind distribuția variantelor de nucleotide ( $p > 0,05$ ). Este de menționat că se atestă lipsa genotipului GG pentru gena MTHFR677T, cât o frecvență mai mică a

genotipului AC și CC pentru gena MTR2756G. În total au fost depistate 21 de mame a copiilor cu MCC cu mutații în gena MTHFR677T, MTR2756G. Unele polimorfisme comune (MTHFR C677T și MTR2756G) pot influența nivelul seric de folat.

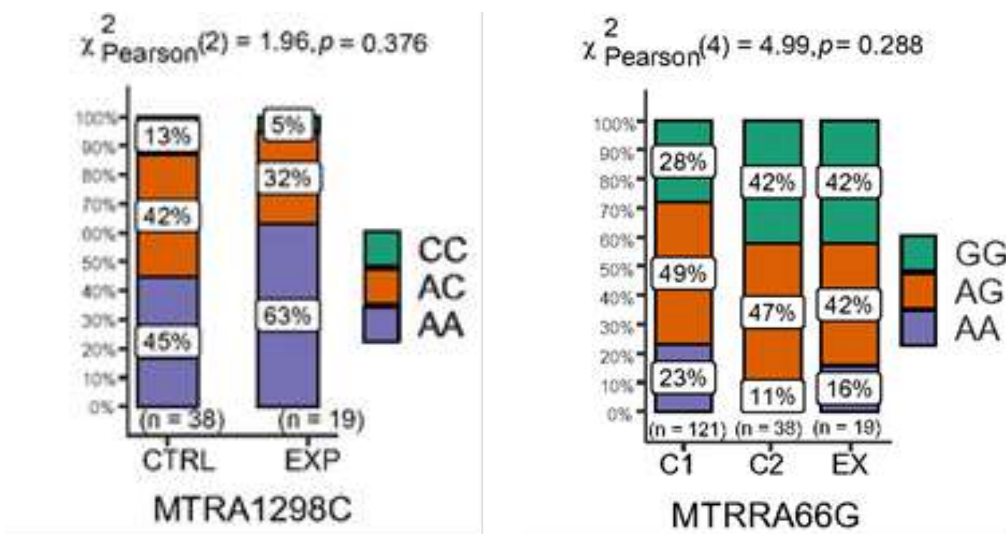


Fig. 3. Distribuția variantelor de genotip a genelor MTR1298 și MTRR66, la mamele copiilor cu MCC

După cum se observă în figura 3, între grupurile de gene cicilui folat MTR1298 și MTRR66 nu se atestă diferențe statistice semnificative privind distribuția variantelor de genotip ( $p > 0,05$ ), fiind atestate frecvențe aproximativ similare între gene. Studiul a demonstrat că mutația MTR1298 și MTRR66 scade semnificativ nivelul seric de

folat. În total a fost constatăte 44 de mame a copiilor cu MCC cu mutații în gena MTR1298 și MTRR66.

Polimorfismul genetic dat este legat de calea folaților și asociat cu implicații funcționale și condiții specifice, inclusiv diferite defecte ale tubului neural (figura 4).

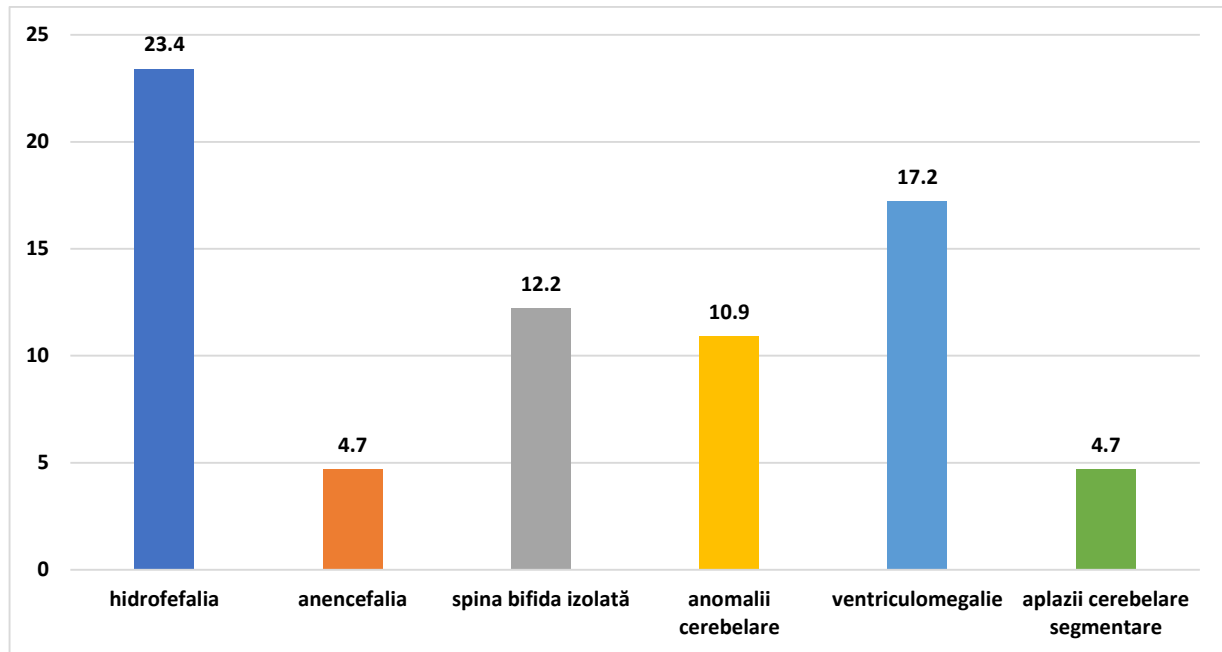


Fig. 4. Datele cu privire la numărul de malformații congenitale cerebrale folat-dependente incluse în studiu, %

După cum se observă în figura 4, examinarea clinico-genetică și interpretarea rezultatelor paraclinice și imagistice au permis diagnosticarea MCC în 70 de cazuri. S-a constatat că cea mai frecventă MCC diagnosticată a fost hidrocefalia – 17 cazuri (23.4%), urmată de anencefalie – 3 de cazuri (4.7%). Dintre alte MCC: spina bifida izolată – 9 cazuri (9.4%), microcefalia – 8 (10.9%), agenezia corpului calos izolat – 8 (12.2%), encefalocel – 4 cazuri, anomalii cerebelare – 7 (10.9%), ventriculomegalie – 11 (17.2%), aplazii cerebelare segmentare – 3 (4.7%) cazuri.

**Discuții.** Ultimele studii au demonstrat că carența de folat în organismul mamei poate conduce la dezvoltarea anomaliilor cerebrale, deși este posibilă nașterea copiilor cu anomalii cerebrale și de la mamele cu conținut de folat seric normal [9]. Deficitul acidului folic poate fi un factor de risc în dezvoltarea MCC. Luând în considerație că participarea la metilarea AND-ului, acidul folic are un rol fundamental în procesele de diviziune celulară, în mod deosebit pentru țesuturile cu diviziune celulară activă, este important de efectuat o analiză riguroasă a cazurilor nașterii copiilor cu malformații congenitale inclusiv și prin efectuarea analizei defectelor genice. Datele prezentate în literatura de specialitate atestă o problemă clinică considerabilă și, adesea, un pronostic nefavorabil la copiii născuți cu diverse anomalii sau afecțiuni cerebrale intrauterine. Analizând diferiți factori care conduc la dezvoltarea malformațiilor congenitale, constatăm necesitatea întreprinderii măsurilor de diminuare a riscului dezvoltării malformațiilor la făt [10].

Consultul medico-genetic prenatal este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scop 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 s-au adresat pentru sfat genetic și pentru a obține bunăstarea psihologică [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 [3]. În cadrul consultului medical, medicul de profil obține informație despre pacient și/sau familie în vederea efectuării acestei analize. Transmiterea informației familiei are ca scop profilaxia patologiilor congenitale, în special să se facă maximal posibil ca probandul și familia acestuia să poată aprecia situația reală a sănătății familiei sale, să poată face o analiză privitor la așteptări și să ia o decizie de reproducere asistată pe baza rezultatelor obținute [11, 12].

**Concluzii.** Insuficiența de acid folic în asociere cu cauzele genetice duce la apariția MCC la copii. În acest sens, este esențial identificarea factorilor predispozanți cu risc sporit pentru dezvoltarea MCC folat-dependente. Studiile medico-genetice desfășurate pe grupuri largi de pacienți (în special mame) va permite o analiză amplă a situației din domeniu, posibilitatea profilaxiei și micșorarea numărului de copii cu MCC.

### 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 Текст. / В.А.Бурлев // Вопросы охраны материнства и детства. — 1983. Т.28, №2. - С. 41-43
4. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991; 338:131–137.
5. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. Perinat. Dev. Med. 2012. P.3-10.
6. Наследственные болезни нервной системы Текст.: руководство для врачей / Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин, Ю.М.Белозеров, Е.Д.Белоусова, И.А.Иванова-Смоленская и др.; под ред. Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина. М.: Медицина, 1998.-496 с.
7. Недзьведь М.К. Врожденные пороки развития центральной нервной системы Текст. / М.К.Недзьведь. Минск, 1990. - С.78.
8. Crino PB et al. The Tuberous Sclerosis Complex. NEnglJMed 2006;355:1345-56.
9. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных Текст. / Н.П.Бочков, Н.А.Жученко Е.А.Кириллова, И.К.Волкв, О.К.Никифорова, П.Л.Васильева, Л.Д.Попова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2000. №1. - С. 18-20.
10. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. М., 2000. P.7-11
11. Devinsky O. Function-specific high-probability” nodes” identified in posterior language cortex/O. Devinsky// Epilepsia - N40. P.575-583.
12. Наследственные болезни нервной системы Текст.: руководство для врачей / Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин, Ю.М.Белозеров, Е.Д.Белоусова, И.А.Иванова-Смоленская и др.; под ред. Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина. М.: Медицина, 1998.-496с.

## DIAGNOSTICUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE RENO-URINARE LA COPIL

*Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”,  
Centrul Național Științifico- Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,  
Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”*

### SUMMARY

#### DIAGNOSIS OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT IN A CHILD

**Key words:** congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, dilatations of the urinary tract, prenatal screening, postnatal diagnosis.

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) represent a third of all fetal congenital anomalies diagnosed antenatally, being the cause of end-stage chronic kidney disease (CKD) in 30-50% of cases. Thus, early diagnosis and correct medical or surgical management is crucial to reduce renal damage and to avoid or delay advanced renal damage. The widespread use of the ultrasound examination allows the detection of the majority of congenital reno-urinary malformations. Prenatal screening complements and allows for subsequent planning of postnatal management to reduce or delay the progression of renal function deterioration and end-stage CKD.

### РЕЗЮМЕ

#### ДИАГНОСТИКА АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, дилатация мочевыводящих путей, пренатальный скрининг, постнатальная диагностика.

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей составляют треть от всех врожденных пороков плода, диагностируемых в пренатальном периоде, и в 30-50% случаев являются причиной терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Таким образом, ранняя диагностика и надлежащая тактика лечения имеют главенствующую роль в сохранности и поддержании функции почек. Широкое применение ультразвукового исследования позволяют выявить большинство врожденных пороков почек и мочевыводящих путей. Пренатальный скрининг позволяет на ранних стадиях выявлять наличие аномалии и выбрать подходящую тактику лечения, чтобы снизить риск нарушения функции почек и предотвратить развитие ХБП.

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** anomalii congenitale ale rinichilor și tractului urinar, dilatări ale tractului urinar, screening prenatal, diagnostic postnatal.

Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (*Congenital anomalies of the kidney and urinary tract* (CAKUT)) reprezintă o treime din toate anomaliile congenitale fetale diagnosticate antenatal, fiind cauza bolii renale cronice (BRC) în stadiu terminal în 30-50% cazuri. Astfel, diagnosticul precoce și managementul corect medical sau chirurgical este crucial pentru a reduce afectarea renală și pentru a evita sau a întârzia afectarea renală în stadiu avansat. Utilizarea pe scară largă a examenului ecografic, permite detectarea majorității malformațiilor congenitale reno-urinare. Screeningul prenatal completează și permite planificarea ulterioară a managementului postnatal pentru a reduce sau întârzia progresul deteriorării funcției renale și a BRC în stadiu terminal.

**Introducere.** Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract* – CAKUT) reprezintă tulburări embrionare și rezultă într-un spectru de defecte ale morfogenezei sistemului urinar, inclusiv modificări ale numărului, mărimii și/sau poziției rinichilor, dilatații obstructive sau neobstructive ale tractului urinar și leziuni displazice ale rinichilor, inclusiv tulburări chistice [1,2].

Prevalența CAKUT este estimată la 4–60 cazuri la 10.000 de nașteri, în funcție de registru, cu variații datorită diferențelor de dimensiune a eșantionului, metodei de diagnostic și diferențelor etnice dintre studii [3]. Conform bazei de date EUROCAT, CAKUT reprezintă cel mai frecvent grup de malformații congenitale care împreună cu malformațiile cardiace afectează până la 0,5-1% dintre nou-născuți [2]. Studiul efectuat de Okoronkwo și colab. au raportat că CAKUT constituie până la 20% dintre copiii sub vârsta de 18 ani; valvele uretrale posterioare (PUV) reprezentând 36% din numărul total de anomalii [5]. Alte studii au raportat că CAKUT constituie cea mai frecventă cauză a bolii renale cronice (BRC) în stadiu terminal la copii, reprezentând până la 50-70% dintre cei care încep terapia de substituție renală la nivel mondial [6,7]. Mortalitatea generală spitalicească la sugarii cu CAKUT constituie până la 6,8% [8]. Conform unor studii recente a fost raportat că 6-50% dintre CAKUT sunt asociate cu diferite malformații congenitale [9,10].

CAKUT poate apărea ca malformații izolate sau în asociere cu anomalii ale altor sisteme de organe. Malformațiile congenitale asociate cu cele ale cordului și ale sistemului cardiovascular constituie 25%; tractul gastrointestinal - 18%; sistemul nervos central - 10%; sistemul osos - 9%; plămân și față - 7% fiecare; sistemul genito-reproductiv, peretele abdominal și anomalii cromozomiale - 4% fiecare; iar altele - 12%. Nou-născuții cu CAKUT au prezentat malformații asociate ale altor sisteme de organe în 34% cazuri, 7% au prezentat anomalii cromozomiale, iar 16% - anomalii multiple congenitale non-sindromale, non-cromozomiale [11].

### Screening prenatal

*Ultrasonografia renală (USG)* este cea mai frecventă modalitate imagistică utilizată pentru evaluarea rinichilor și a vezicii urinare în perioada prenatală și postnatală. USG furnizează suficiente detalii anatomice ale anatomiei renale și modificărilor parenchimotoase (subțiere difuză, ecogenitate alterată, chisturi etc.) și permite de a identifica și clasifica hidronefroza. Cu toate acestea, USG este limitată pentru vizualizarea ureterelor, în special atunci când nu sunt dilatate, nivelul ureterelor medii și al joncțiunii ureterovezicale. Pe de altă parte, când există ureterectazie marcată, poate fi dificil să se caracterizeze complet anatomia tractului urinar prin USG din cauza distorsiunii anatomice și a câmpului vizual relativ limitat [12].

Screeningul prin ecografie antenatală este recomandat în perioada între 16 și 20 săptămâni de gestație. Între a 12-a și a 15-a săptămână de gestație, rinichiul fetal poate fi detectat prin USG transabdominală. Imaginile cu ultrasunete transversale vizualizează rinichiul fetal normal care sunt mase ovoide hipocogene situate în fosa renală din ambele părți ale coloanei vertebrale corespunzător nivelului celei de-a doua vertebre lombare. Cortexul renal și medulara sunt evidențiate la examenul USG în săptămâna 20-25 de gestație. Lungimea rinichilor fetali în funcție de vârsta gestațională reprezintă un marker al creșterii rinichilor [13]. În mod normal, ureterele fetale nu sunt vizualizate la examenul prin ecografie. Cu toate acestea, vizualizarea lor indică o obstrucție ureterală sau a vezicii urinare, reflux vezico-ureteral (RVU). Vezica urinară plină în mod normal este identificată la 13-15 săptămâni de gestație [14]. Diagnosticul prenatal al dilatării tractului urinar (UTD) este raportat în 1-2% din toate sarcinile, iar alte studii indică până la 5% [15,16]. În majoritatea cazurilor, dilatarea tractului urinar depistată în perioada prenatală este tranzitorie sau fiziologică fără semnificație clinică. În alte cazuri, aceasta reprezintă malformații obstructive, cum ar fi valve ale uretrei posterioare cu morbiditate semnificativă și chiar mortalitate [15] (tabelul 1).

Tabelul 1

### Etiologia UTD după datele ecografiei renale prenatale

Etiologie	Incidența, %
Tranzitorie/fiziologică	50-70%
Obstrucția joncțiunii uretero-pelvice	10-30%
Reflux vezico-ureteral	10-40%
Obstrucția joncțiunii uretero-vezicale/megaureter	5-12%



Displazia multichistică renală	2-5%
Valve ale uretrei posterioare	1-5%
Ureterocele, ureter ectopic, rinich dublu, atrezie uretrală, sindromul <i>Prune Beley</i> , rinichi polichistic	necunoscut

Etiologia dilatării tractului urinar deseori este imposibil de a fi determinată prenatal, fiind necesar diagnosticul postnatal prin utilizarea imagisticii suplimentare, inclusiv USG și cistouretrografia micțională. Consensul multidisciplinar American a propus clasificarea UTD [15].

*Sistemul de clasificare a UTD* se bazează pe 6 categorii de constatări ale ecografiei renale [15,17] (tabelul 2):

1. diametrul pelvian renal anterior-posterior (APRPD);
2. dilatarea calicelor;
3. grosimea parenchimului renal;
4. aspectul parenchimului renal;
5. anomalii ale vezicii urinare;
6. anomalii ureterale.

Tabelul 2

### Clasificația parametrilor ecografici al UTD

Parametrii ecografici	Constatări
Diametrul pelvian renal anterior-posterior (APRPD)	(mm)
Dilatația calicială centrală (calice superioare) periferică (calice inferioare)	da/nu da/nu
Grosimea parenchimului Aspectul parenchimului	normal/anormal
Ureter	normal/anormal
Veziica urinară	normal/anormal

Cea mai comună evaluare clinică este folosirea a două grupe de vârstă gestațională; în primul rând începând cu al II-lea trimestru (16-20 săptămâni) și în al doilea rând – trimestrul III (28-32 săptămâni) [18]. Diametrul pelvian renal anterior-posterior  $\geq 4$  mm este cel mai frecvent prag în diagnosticul UTD în vârsta gestațională precoce și  $\geq 7$  mm în vârsta de gestație mai tardivă [17]. Diagnosticul ecografic adițional este important în definirea severității și semnificației clinice a dilatării UTD prenatale și include: gradul de dilatare caliceală, abnormalități parenchimale, anomalii ale vezicii urinare și ureterului, sexul, volumul fluidului amniotic (AFV) și alte anomalii. Dilatarea calicelor este importantă fiind un predictor al UTD semnificativ clinic [17,34]. Grignon și colab. au propus 5 grade ale UTD având în considerare măsurarea APRPD, gradul de dilatare caliceală și grosimea parenchimului renal [19].

Societatea Fetală de Urologie (SFU) a elaborat Clasificația UTD care evaluează subiectiv dilatarea pelvisului renal, distinge dilatarea caliceală centrală (majoră) și periferică (minoră), evaluarea grosimii parenchimului renal prin criterii de evaluare diagnostică în trimestrul al II-lea și al III-lea de sarcină [35].

În trimestrul al II-lea sistemul SFU a definit APRPD ca fiind ușoară – 4 mm până la 7 mm, moderată de la 7 mm până la 10 mm și severă > 10 mm.

În trimestrul III, APRPD este definită ușoară de la 7 mm până la 9 mm, moderată - de la 9 mm până la 15 mm și severă > 15 mm.

Valorile de prag în diagnosticul UTD bazate pe USG sunt stratificate în baza vârstei gestaționale la prezentare (tabelul 3).

Tabelul 3

**Clasificația valorilor normale a UTD**

Rezultatele ecografiei	Perioada prezentării		
	16-27 săptămâni	≥ 28 săptămâni	Posnatal (>48 ore)
Diametrul pelvic anterior-posterior renal (APRPD)	<4cm	<7cm	<10cm
Dilatație caliceală Centrală Periferică	nu nu	nu nu	nu nu
Grosimea parenchimului Aspectul parenchimului	normal normal	normal normal	normal normal
Ureterul	normal	normal	normal
Vezița urinară	normal	normal	normal
Oligohidroamnios neexplicabil	nu	nu	nu

Pelvisul renal este considerat normal atunci când APRPD constituie <4 mm până la <28 săptămâni de gestație, <7 mm până la 28 săptămâni și <10 mm postnatal. În cazul fătului normal, dilatarea caliceală este absentă, parenchimul renal are o grosime și un aspect normal, ureterul nu este vizualizat, iar vezița urinară este normală. În plus, nu există oligohidroamnios inexplicabil [15].

*Evaluarea volumului lichidului amniotic și analiza markerilor biochimici* sunt utilizate pentru evaluarea funcției rinichilor fetali. Deși oligohidroamniosul este cel mai fiabil predictor al funcției anormale a rinichilor fetali, absența acestuia nu asigură funcționarea normală a rinichilor fetali. Deoarece lichidul amniotic este compus în principal din urină fetală, măsurarea markerilor biochimici conținute în lichidul amniotic (urină fetală) poate fi utilizată pentru a evalua funcția rinichilor fetali. Odată cu creșterea vârstei gestaționale, funcția de resorbție tubulară renală crește. Ca rezultat, nivelurile urinare de sodiu și β-2-microglobuline scad odată cu creșterea vârstei gestaționale, în timp ce osmolaritatea urinei crește [20]. Studii recente raportează că, resorbția renală afectată la feteșii cu displazie renală bilaterală sau uropatie obstructivă bilaterală severă are ca rezultat niveluri urinare anormale de electroliți, β-2-microglobuline și osmolaritate redusă [21].

*Evaluarea postnatală*

Patologia postnatală (inclusiv RVU) a fost detectată în doar 12% dintre copiii cu UTD izolată în trimestrul II de sarcină și în 40% cazuri la cei cu UTD observată atât în trimestrul al II-lea, cât și III al sarcinii [24]. Diagnosticul

de obstrucție al tractului urinar inferior (valve ale uretrei posterioare), oligohidroamnios, abnormalități ale cortexului renal, vârsta gestațională timpurie (<24 de săptămâni) s-au dovedit a fi predictorii independenți ai funcției renale postnatale dereglate [24]. Dilatarea pelvisului renal fetal poate fi un indicator al RVU în 11%-30% cazuri [22]. Importanța diagnosticului RVU în perioada postnatală este justificată de riscul dezvoltării pielonefritei și cicatricilor renale și, respectiv hipertensiune arterială și BRC în stadiu terminal [23]. Studiul prospectiv a raportat că RVU determinat de dilatarea pelvisului renal fetal în 74% din cazuri a fost de grad redus, având o rată de rezoluție spontană mai mare de 90% peste 2 ani [24].

*Anamneza și examenul fizic.* Sugarii cu CAKUT detectate în perioada antenatală necesită evaluarea unui istoric matern detaliat al sarcinii și un examen fizic atent [26]:

- Evaluarea pulmonară în special la feteșii cu oligohidroamnios sever care prezintă risc de hipoplazie pulmonară.
- Examenul abdomenului pentru detectarea unei mase abdominale care ar putea reprezenta un rinichi mărit în dimensiuni din cauza uropatiei obstructive sau al rinichiului displazic multichistic.
- Vezița urinară palpabilă la un sugar de sex masculin, în special după micțiune, poate sugera obstrucția vezicii urinare, prin prezența valvelor uretrale posterioare.
- Prezența la un copil de sex masculin a musculaturii deficitare a peretelui abdominal și testicule nepalpabile necoborâte este caracteristic *sindromului prune belly* (sindrom Eagle-Barrett).

- Prezența anomaliilor urechii externe este asociată cu un risc crescut de CAKUT.
- Prezența unei singure artere ombilicale este asociată cu un risc crescut de CAKUT, în special RVU.
- Examenul genital la sugarii de sex feminin este necesar pentru a exclude defectele mülleriene care sunt destul de frecvente [25].

#### *Perioada screeningului postnatal*

Evaluarea postnatală prin USG se efectuează în primele 24 de ore de viață pentru nou-născuții cu afectare bilaterală, rinichi solitar și/sau antecedente de oligohidramnios, deoarece aceștia prezintă un risc crescut pentru o anomalie renală gravă care poate fi susceptibilă pentru intervenții. Ecografia renală este recomandată după ce sugarul revine la greutatea la naștere (după vârsta de 48 de ore și în prima săptămână de viață) pentru a asigura o reacție de volum și creșterea debitului urinar pe măsură ce debitul plasmatic renal și rata de filtrare glomerulară (RFG) cresc în primele 48 de ore al vieții [4, 27].

*Alte teste de diagnostic.* Ghidurilor practice recomandă efectuarea screening-ului inițial al RFG, creatininei serice, tensiunii arteriale și raportului albuminurie/proteinurie [28,36].

*Creatinina serică.* Estimarea funcției renale prin măsurarea concentrației creatininei serice este utilizată pentru evaluarea prezenței și amploarea insuficienței renale, cât și pentru monitorizarea funcției renale a sugarului. Concentrația creatininei serice la naștere este similară cu cea a mamei (de obicei  $\leq 1,0$  mg/dL [88 micromol/L]) și scade la valori normale (creatinina serică 0,3 până la 0,5 mg/dL [27 până la 44 micromol/L]) în aproximativ o săptămână la sugarii născuți la termen și la 2-3 săptămâni la copiii prematuri. Creatinina serică trebuie măsurată după primele 24 de ore pentru evitarea supraestimării nivelului creatininei care poate fi ridicată și reflectă valorile creatininei materne [29,33].

*Rata de filtrare glomerulară (RFG)* reprezintă parametrul cheie în măsurarea funcției excretorii renale și reprezintă volumul de plasmă filtrat de rinichi într-un interval de timp [30,36].

*Cistouretrografia micțională* este standardul de aur în diagnosticul RVU la copii. Screeningul pentru RVU este recomandat la pacienții cu UTD diagnosticat prenatal, care corelează slab cu severitatea RVU. Precizarea gradului RVU este importantă pentru stabilirea evoluției bolii și riscului de leziuni renale. La copiii cu RVU de grad înalt riscul pentru cicatrici renale este de 4-6 ori mai mare comparativ cu cei cu RVU de grad mic, și de 8-10 ori mai mare comparativ cu cei fără reflux. Dimpotrivă, o dilatare

semnificativă a pelvisului renal ( $\geq 10$  mm), megaureter, și/sau prezența unor anomalii corticale pe USG, justifică utilizarea cistouretrografiei micționale pentru detectarea RVU [31].

*Scintigrafia renală cu  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA* reprezintă standardul de aur pentru detectarea cicatricelor renale, permițând evaluarea parenchimului renal. Prezența unui defect de fixare parenchimotoasă sugerează pielonefrită, dar nu poate diferenția o formă acută de una cronică. Scintigrama radioizotopică cu  $^{99}\text{Tc}$  DTPA (acid dietilentriaminpentaacetic), substanță care se regăsește în urina primară, furnizează date asupra perfuziei renale, filtrării glomerulare și a funcției de excreție, cu avantajul de a furniza informații separate despre funcționalitatea fiecărui rinichi. Scanarea renală cu DMSA ar trebui efectuată la 4-6 săptămâni după naștere la un nou-născut la termen, deoarece funcția renală redusă măsurată prin scanarea renală DMSA nu implică neapărat leziuni ireversibile la nou-născut, dar poate fi o reflectare a funcției renale imature. Scanarea renală DMSA repetată trebuie efectuată la vârsta de 3 luni sau după intervenția terapeutică, deoarece poate exista recuperarea funcției renale după intervenția chirurgicală [32].

*Urografia intravenoasă (i/v)* este indicată doar în condițiile în care USG renală evidențiază dilatarea ureterului sau/și bazinetului, iar uretrocistografia micțională nu indică prezența RVU. În aceste condiții urografia i/v poate să evidențieze megaureter prin obstrucția joncțiunii uretero-vezicale sau dilatarea bazinetului prin sindrom de joncțiune pieloureterală.

*Urografia prin rezonanță magnetică (MRU)* este utilizată pentru evaluarea anatomică și funcțională completă a tractului urinar la copii. Indicațiile pentru MRU la copii includ: evaluarea anatomiei complexe a tractului urinar și renal, suspectarea obstrucției tractului urinar, evaluarea funcțională. MRU poate delimita anatomia în prezența sau absența dilatării sistemului colector, care poate fi un factor limitativ în evaluarea USG. În plus, MRU poate vizualiza întregul curs al ureterului și poate identifica inserțiile ectopice, precum și locurile și cauzele potențiale de îngustare sau obstrucție, inclusiv identificarea vaselor de traversare ca cauză a obstrucției joncțiunii ureteropelviene. Evaluarea funcțională a MRU poate furniza date cantitative ale funcției renale diferențiale [12].

*USG renală în serie* este utilizată pentru evaluarea creșterii compensatorii a rinichilor la pacienții cu CAKUT unilateral. Creșterea rinichilor este monitorizată prin USG la fiecare 6 luni în primul an de viață, apoi anual sau la fiecare 2 ani până la încheierea pubertății. În plus, USG în serie este utilizată pentru monitorizarea hidronefrozei

progresive la pacienții cu uropatie obstructivă ușoară/moderată sau modificări ale rinichilor afectați (rinichi displazic multichistic etc.) [26].

**Concluzii.** CAKUT reprezintă o treime din toate anomaliile congenitale fetale diagnosticate antenatal, fiind cauza BRC în stadiu terminal în 30-50% cazuri. Ultrasonografia renală este modalitatea imagistică utilizată pentru evaluarea rinichilor și a vezicii urinare în perioada prenatală și postnatală. Ultrasonografia renală, cistouretrografia micțională, urografia intravenoasă, urografia prin rezonanță magnetică reprezintă tehnici, care se completează reciproc prin detalii imagistice și contribuie semnificativ la suspectarea și confirmarea diagnosticului de uropatie malformativă. Diagnosticul de certitudine se pune în baza semnelor clinice și examenelor paraclinice. Examinarea complexă uro-nefrologică, consultul multidisciplinar, va permite stabilirea diagnosticului timpuriu și tratamentul copiilor cu CAKUT, și preîntâmpinarea progresiei bolii spre BRC.

### Bibliografie

1. Vasikar Murugapopathy, Indra R. Gupta. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):723-731.
2. Stefan Kohl1, Sandra Habbig, Lutz T. Weber, Max C. Liebau. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2021; 8:2,p.6
3. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN: Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan [published correction appears in *Medicine (Baltimore)* 2016;5: e8733, 2016
4. Gina M. Lockwood, C. D. Anthony Herndon, Update on the Postnatal Management of Antenatal Hydronephrosis Posted on: 01 Feb 2022
5. Okoronkwo NC, Mudi A, Levy C, Khumalo T, Moonsamy G. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in a South African paediatric nephrology setting. *S Afr J Child Health* 2020;14: 40-44.
6. Weaver DJ Jr, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32:2319–30.
7. Isert S, Müller D, Thumfart J. Factors associated with the development of chronic kidney disease in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Front Pediatr*. 2020; 8:298.
8. Esther Huimin Leow et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in critically ill

infants: a multicenter cohort study *Pediatr Nephrol*. 2022 Apr 25

9. Andrés-Jensen L, Jørgensen FS, Thorup J, Flachs J, Madsen JL, Maroun LL, et al. The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. *Arch Dis Child*. 2016;101(9):819–24.
10. Ristoska-Bojkovska N. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prilozi*. 2017;38(1):59–62.
11. Amin J Barakat. Association of congenital anomalies of the kidney and urinary tract with those of other organ systems: Clinical implications. *Nephrol Renal Dis*, 2020, volume 5: 1-4
12. Morin, C.E. M.P. McBee, A.T. Trout, P.P. Reddy, J.R. Dillman. Use of MR urography in pediatric patients. *Curr Urol Rep*. 2018;19(11): 93.
13. Cohen HL, Cooper J, Eisenberg P, et al. Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157:545.
14. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol* 2003; 8:279.
15. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10:982–98.
16. Vemulakonda V, Yiee J, Wilcox DT. Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management. *Curr Urol Rep*. 2014;15:430.
17. Hiep T. Nguyen, Andrew Phelps, Brian Coley, Kassa Darge, Audrey Rhee & Jeanne S. Chow. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol*. 2022 Apr;52(4):740-751.
18. Odibo A.O., D. Marchiano, J.N. Quinones, D. Riesch, J.F. Egan, G.A. Macones Mild pyelectasis: evaluating the relationship between gestational age and renal pelvic anterior-posterior diameter. *Prenat Diagn*. 2003, 23; 824-827
19. Grignon A., R. Filion, D. Filiatrault, P. Robitaille, Y. Homsy, H. Boutin, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications *Radiology*.1986; 160:645-647
20. Udoamaka Ezuruike, Alexander Blenkinsop, Amita Pansari, Khaled Abduljalil. Quantification of Fetal Renal Function Using Fetal Urine Production Rate and Its Reflection on the Amniotic and Fetal Creatinine Levels During Pregnancy *Front Pediatr*. 2022; 10: 841495.
21. Abdennadher W, Chalouhi G, Dreux S, et al. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in

lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:306.

22. Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephro-uropathies. *J Pediatr*. 2004; 144:759-65.

23. Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:223-6.

24. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing KM, Collier F, Schulman C et al. Primary vesicoureteral reflux detected among neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr*. 2006; 148:222-7.

25. O'Flynn O'Brien KL, Bhatia V, Homafar M, et al. The Prevalence of Müllerian Anomalies in Women with a Diagnosed Renal Anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2021; 34:154.

26. Norman D Rosenblum, Tej K Mattoo, Laurence S Baskin, Laurie Wilkie. Evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) updated: Mar 07, 2022.

27. Yunjiao Wu, Karel Allegaert, Robert B. Flint et al. Prediction of glomerular filtration rate maturation across preterm and term neonates and young infants using inulin as marker. *The AAPS Journal* .2022;24: 38

28. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K, Rostami-Hodjegan A. Does “Birth” as an Event impact maturation trajectory of renal clearance via glomerular filtration? Reexamining data in preterm and full-term neonates by avoiding the creatinine bias. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(2):159– 71.

29. Sander Groen in 't Woud , Rik Westland , Wout F.J. Feitz et al. Clinical Management of Children with a Congenital Solitary Functioning Kidney: Overview and Recommendations. *European Urology Open Science* 25, 2021; 11–20

30. Hans Pottel Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatric Nephrology Pediatr Nephrol*. 2017 Feb;32(2):249-263.

31. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Koċvara R, Nijman RJ, Radmayr C et al. EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012; 62:534–42.

32. Hyunjong Lee, Beongwoo Yoo, Minki Baek 3 and Joon Young Choi. Prediction of Recurrent Urinary Tract Infection in Paediatric Patients by Deep Learning Analysis of 99mTc-DMSA Renal Scan. *Diagnostics* 2022; 12, 424

33. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed: Elsevier; 2016.

34. Zhang H, Zhang L, Guo N. Validation of “urinary tract dilation” classification system: correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. *Medicine*2020; 99:e18707

35. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F et al. Society for Fetal Urology classification vs. urinary tract dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time A Time to Resolution Analysis. *J Urol*. 2018 Jun;199(6):1615-1621.

36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1.

© NADEJDA LUPUȘOR<sup>1</sup>, ADRIAN LUPUȘOR<sup>1,2</sup>, MARIANA SPRINCEAN<sup>1,3</sup>, CORNELIA CALCÎI<sup>1,3</sup>, CÎRSTEA OLGA<sup>1</sup>,  
NINEL REVENCO<sup>1,3</sup>, SVETLANA HADJIU<sup>1,3</sup>, VICTOR VOVC<sup>1,2</sup>

## TULBURĂRILE DE SOMN LA COPII. INDICAȚII PENTRU POLISOMNOGRAFIE.

<sup>1</sup>*Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie*

*„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

<sup>2</sup>*Institutul de Neurologie și Neurochirurgie ”Diomid Gherman”*

<sup>3</sup>*Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului*

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** tulburări de somn, polisomnografie, copii.

Somnul este un proces fiziologic activ, dinamic, care are un rol important asupra multor aspecte ale sănătății, creșterii și dezvoltării organismului și funcționării acestuia în timpul zilei. Tulburările de somn în grupul de vârstă pediatrică pot interfera cu dezvoltarea fizică, cognitivă, emoțională și socială. Polisomnografia este standardul de aur pentru diagnosticarea tulburărilor de somn, dar necesită ca pacientul cu tutorele să rămână în laboratorul de somnologie pentru o noapte, iar împreună cu ei trebuie să rămână personalul medical care va asigura investigația. Toate acestea presupun resurse umane și financiare ridicate. În același timp, un număr mare de tulburări de somn pot fi diagnosticate în baza acuzelor, anamnezei, chestionarelor, agendei somnului și examinării clinice, fără utilizarea polisomnografiei. Reieșind din cele menționate anterior, este foarte important de cunoscut care sunt indicațiile pentru polisomnografie, pentru a evita investigațiile neargumentate și costisitoare.

### SUMMARY

#### SLEEP DISORDERS IN CHILDREN. INDICATIONS FOR POLYSOMNOGRAPHY.

**Key words:** sleep disorders, polysomnography, children

Sleep is an active, dynamic and physiological process that has a crucial role in the health, growth and development of the body. Sleep disorders in the pediatric age group can interfere with physical, cognitive, emotional and social development. Polysomnography is the gold standard for sleep disorder diagnostics, but it requires that patient with his tutor to stay in the sleep laboratory for one night, and with them the medical staff who will provide the investigation. All this requires high human and financial resources. At the same time, a large number of sleep disorders can be diagnosed based on complains, history, questionnaires, sleep diary and clinical examination, without the use of polysomnography. Based on the above, it is very important to know the correct indications for polysomnography, in order to avoid unnecessary and expensive overutilisations of this method.

**Introducere.** Somnul este un proces fiziologic activ, dinamic, care are un rol important asupra multor aspecte ale sănătății, creșterii și dezvoltării organismului și funcționării acestuia în timpul zilei [1,4]. Tulburările de somn afectează 1 din 3 copii înainte de vârsta școlară și pot fi asociate cu rezultate negative asupra sănătății [5]. Astfel, un număr tot mai mare de dovezi sugerează că tulburările de somn pot interfera cu dezvoltarea fizică, cognitivă, emoțională și socială. Copiii cu tulburări de somn pot prezenta simptome diferite față de adulți și, în cadrul grupei de vârstă pediatrică, manifestările clinice ale acestor

patologii pot varia în funcție de vârstă și de nivelul de dezvoltare [3].

**Date generale.** Conform datelor internaționale circa 10-40% din copii și adolescenți prezintă diferite tulburări de somn, iar cel puțin 10% din populația generală suferă de o tulburare de somn semnificativă clinic care influențează negativ starea de sănătate. Prevalența sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) în rândul populației pediatrică este de aproximativ 2%, cu un vârf al incidenței la vârsta de preșcolar [11]. Un studiu recent efectuat în România a relevat că în populația pediatrică 1 din 10

copii riscă să dezvolte tulburări de respirație în timpul somnului [9].

Conform clasificării internaționale ICSD 3 (International Classification of Sleep Disorders) a tulburărilor de somn există 7 categorii majore [8,13]:

- Insomnia;
- Tulburările de ventilație în timpul somnului;
- Hipersomnia de origine centrală (când sunt excluși alți factori care ar putea determina hipersomnia);
- Tulburarea ciclului somn-veghe;
- Parasomniile;
- Tulburările motorii în timpul somnului;
- Alte patologii ale somnului.

Dintre aceste patologii, la copii prevalența cea mai ridicată o au insomnia, sindromul de apnee în timpul somnului, parasomniile, narcolepsia și tulburările motorii în timpul somnului [2].

**Metodele de diagnosticare a tulburărilor de somn.** Evaluarea unui copil cu suspiciune la o tulburare de somn are la bază anamneza, chestionarele, examenul clinic, jurnalele de somn, obiectivarea orelor de somn (actigrafie), monitorizarea unor parametri fiziologici în somn.

Anamneza detaliată include simptomele diurne și nocturne, comportamentul copilului în timpul zilei, comorbiditățile, obiceiurile legate de somn (durata siestei, igiena somnului, orele de culcare și trezire, ritmul de somn/veghe). Examenul clinic include IMC (greutatea, înălțimea), examenul masivului facial (malformații congenitale asociate cu îngustarea căilor aeriene superioare), evaluarea unor anomalii anatomice (micrognație, retrognație), auscultația.

Chestionarele de evaluare a tulburărilor de somn la copii sunt completate de către părinți. Unul din cele mai frecvent utilizate este chestionarul *Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)*, care este un instrument eficient pentru identificarea tulburărilor de somn la copii. Pe lângă acordarea unui scor general, cu ajutorul SDSC putem calcula și scoruri aparte pentru cele 6 categorii de tulburări de somn: (1) tulburări de inițiere și menținere a somnului (7 itemi), (2) tulburări de respirație în somn (3 itemi), (3) parasomnii (3 itemi), (4) tulburări de tranziție somn-veghe (6 itemi), (5) somnolență excesivă diurnă (5 itemi) și (6) hiperhidroză în timpul somnului (2 itemi). Cu cât scorul este mai mare, cu atât este mai mare riscul ca copiii să sufere de tulburări de somn [6], [7].

Alt chestionar validat în limba română este ”Chestionar despre somnul la copii: subscala de evaluare a tulburărilor respiratorii în somn”, care cuprinde 22 de întrebări pentru scorul tulburărilor respiratorii în somn grupate pe

3 subscale: sforăit (9 itemi), somnolență (7 itemi), comportament (6 itemi) [10].

Monitorizarea unor parametri fiziologici în somn se efectuează cu ajutorul oximetriei simple, poligrafiei cardiorespiratorii, polisomnografiei.

Standardul de aur pentru diagnosticarea tulburărilor de somn este considerată polisomnografia (figura 1), o procedură complexă, efectuată în spital, care presupune înregistrarea în timpul somnului pacientului a electroencefalogramelor, electromiogramelor, electrooculogramelor, electrocardiogramelor, fluxului respirator, sforăitului, excursiei toracelui și a abdomenului, mișcarea membrilor etc., în paralel pacientul este filmat pentru a suprapune evenimentele de pe traseele descrise cu comportamentul în somn [14].

**Indicațiile pentru Polisomnografie la copii se clasifică în:**

- Respiratorii
- Non-respiratorii

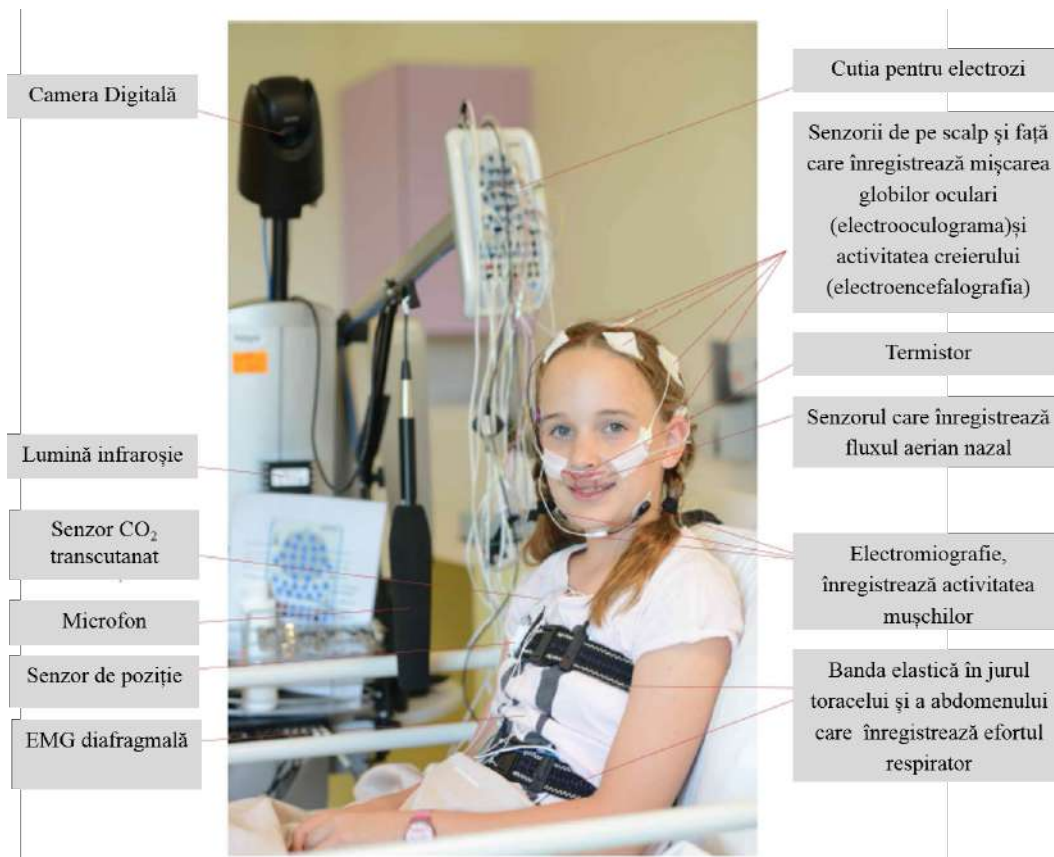
**Indicații respiratorii pentru polisomnografie [12]**

1. Cea mai frecventă indicație pentru polisomnografie este evaluarea prezenței și severității tulburărilor de respirație în timpul somnului la un copil care sforăie, are respirație zgomotoasă noaptea sau la care se observă pauză respiratorie.

Unii pacienți prezintă un risc deosebit de mare pentru Sindromul de Apnee Obstructivă în timpul somnului (SAOS), cum ar fi cei cu hipertrofia amigdalelor palatine sau adenoide, copiii cu trisomie 21. În aceste cazuri, polisomnografia ne oferă date pentru stratificarea severității SAOS și urgența intervenției chirurgicale. De asemenea, polisomnografia poate fi utilizată în evaluarea pacienților perioadei pre și post-chirurgicale pentru o serie de anomalii cranio-faciale (macroglusia, micrognația sau retrognația).

2. La pacienții la care adenoamigdalectomia nu a fost curativă pentru SAOS sau nu poate fi rezolvată chirurgical, pot fi utilizate diferite moduri de ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă în căile aeriene superioare. Polisomnografia este astfel folosită pentru titrarea presiunii pozitive în căile respiratorii superioare (PAP) pentru a normaliza respirația în somn.

3. Polisomnografia este uneori necesară la determinarea nevoilor de suport ventilator nocturn la copiii care au nevoie de ventilație mecanică cronică, evaluarea pacienților cu traheostomie care ar putea fi decanulați.



**Fig. 1. Imaginea unui pacient în timpul polisomnografiei**  
(Leong KW, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2019; pag.2)

4. Polisomnografia este indicată pentru evaluarea apneei centrale în timpul somnului, a respirației periodice sau hipoventilației centrale. În acest caz, capnometria în timpul procedurii este esențială pentru detectarea tulburărilor rare, cum ar fi sindromul de hipoventilație centrală congenitală, care este secundar unei mutații *PHOX2B* și se manifestă cu hipoventilație severă în timpul somnului din cauza apneei centrale prelungite, și sindromul *ROHHAD* (obezitate cu debut rapid, sindrom de dereglare hipotalamică, hipoventilație și dereglare autonomă). Pacienții cu malformația Chiari I și mielomeningocel pot avea apneei centrale semnificative, sau mixte (centrale și obstructive). Alte maladii, așa ca tulburările de stocare lizozomală și acondroplazia, pot prezenta un risc ridicat pentru apneei centrale sau mixte din cauza localizării anatomice a trunchiului cerebral în apropierea foramenului magnum și este necesară polisomnografia pentru evaluarea tulburărilor respiratorii în timpul somnului.

5. Pacienții cu tulburări neuromusculare, precum distrofia musculară Duchenne sau atrofia musculară spinală, pentru evaluarea hipoventilației în timpul somnului. Este posibil ca acești pacienți să nu demonstreze hipoventilație în timpul zilei, dar odată cu scăderea activării

mușchilor respiratori accesorii în timpul somnului cu mișcarea rapidă a ochilor (REM) și absența acțiunii gravitației asupra diafragmei poate apărea hipoventilație nocturnă. La acești pacienți hipoventilația prelungită poate exacerba sau provoca insuficiență cardiacă.

#### **Indicații non-respiratorii pentru polisomnografie [12]**

1. Evenimentele nocturne cu treziri anormale pot fi încadrate într-o categorie de parasomnii și în general, nu sunt indicații pentru polisomnografie. Anamneza detaliată poate diferenția cele mai multe parasomnii (de exemplu, pavorul nocturn de somnambulism), astfel polisomnografia poate fi indicată pentru parasomniile necomplicate atunci când ar putea coexista un alt perturbator intrinsec al somnului, cum ar fi SAOS. Polisomnografia poate fi utilizată atunci când diagnosticul diferențial al episodului nocturn este diferențierea unei convulsii de o parasomnie atipică. Este de remarcat că un istoric eficient și orice înregistrare video disponibilă a evenimentului nocturn poate fi mai utilă pentru diferențierea unei crize convulsive de parasomnie, decât o singură noapte de polisomnografie în speranța surprinderii unui eveniment.



2. Utilitatea polisomnografiei în tulburările de mișcare legate de somn, cum ar fi sindromul picioarelor neliniștite (RLS) și tulburarea de mișcare periodică a membrelor (PLMD) este variabilă. RLS este un diagnostic clinic, iar polisomnografia nu este indicată decât dacă scopul este de a detecta PLM frecvente la copiii mici cu simptome sugestive RLS, dar la care diagnosticul definitiv se limitează la anamneză.

3. Polisomnografia poate fi utilizată în evaluarea hipersomniei atunci când este combinată cu testul de latență multiplu al somnului (MSLT). Totuși, în cele mai multe cazuri, hipersomniile pot fi diagnosticate ușor cu ajutorul unui istoric complet, folosind jurnalele de somn și actigrafia pentru dezvăluirea unor factori frecvenți, așa cum ar fi igiena precară a somnului, tulburarea fazei circadiane, sau somn insuficient.

4. Rezultatele provenite din MSLT permit aprecierea latenței medii de adormire și numărul total de perioade de somn REM. O latență medie de adormire < 8 minute cu > 2 perioade de somn cu debut REM sunt criteriile pentru narcolepsie; mai puțin de două perioade de somn cu debut REM cu o latență scurtă de somn sugerează hipersomnolență idiopatică. Interpretarea MSLT trebuie să ia în considerare mai mulți alți factori, inclusiv norma adecvată de somn pentru vârsta copilului, efectele medicamentelor cum ar fi antidepressivul și stimulentele.

### Concluzii.

1. Tulburările de somn la copii sunt frecvente și pot și pot avea efecte adverse pe termen lung asupra dezvoltării.

2. Polisomnografia este standardul de aur pentru diagnosticul tulburărilor de somn.

3. Indicațiile pentru trimitere la polisomnografie includ copiii suspecți de apnee obstructivă în somn, apnee centrală, tulburări de somn de cauză neclară, somnolență în timpul zilei și alte tulburări asociate cu funcția pulmonară scăzută.

### Bibliografie

1. Carter John C., MD, Wrede Joanna E. Overview of Sleep and Sleep Disorders in Infancy and Childhood *Pediatr Ann.* 2017; 46(4): e133-e138.

2. Dumitru-Didița D. Tulburările somnului în medicina de familie. Provocarea abordării diagnosticului.

*Romanian Journal of Pediatric Sleep Medicine* 2016; 1(4): 40-45.

3. Ignacio T. E., Merrill W. S. Assessment of sleep disorders in children. In: *UpToDate* 2022: 1-94.

4. Ignacio T. E., Merrill W. S. Sleep physiology in children. In: *UpToDate* 2022: 1-16.

5. Leong K. W, Griffiths A., Adams A.M., Massie J. How to interpret polysomnography. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 0: 1-6.

6. Lupușor N., Revenco N., Grîu C., Calcîi C., Sprincean M., Hadjiu S. Importanța somnului în recuperarea copiilor cu accident vascular cerebral. *Buletin de perinatologie.* 2020; 3(88): 55-59.

7. Marriner A.M, Pestell C., Bayliss D., McCann M., Bucks R.S. Confirmatory factor analysis of the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in a clinical sample of children and adolescents. *J Sleep Res.* 2017; 26: 587-94.

8. Ophoff D., Slaats M.A., Glazemakers I. et al. Sleep disorders during childhood: a practical review. *European Journal of Pediatrics* 2018: 1-8.

9. Oros M., Gozal D. De ce avem nevoie de somnologie pediatrică în România. *Romanian Journal of Pediatric Sleep Medicine* 2016; 2(5): 8-11.

10. Oros M., Mihălțan F. Chestionar pentru identificarea riscului de apnee în somn la copii, varianta prelucrată în limba română – studiu preliminar. *Revista Societății de Medicină Internă* 2015; 12(3): 7-13.

11. Pleșca D.A., Chindriș S., Hurduc V. Actualități în managementul tulburărilor respiratorii obstructive de somn la copil. *Romanian Journal of Pediatric Sleep Medicine* 2016; 2(5): 31-34.

12. Stowe Robert C., Afolabi-Brown Olufunke, *Pediatric Polysomnography—A Review of Indications, Technical Aspects, and Interpretation.* *Paediatric Respiratory Reviews* 2019: 1-24.

13. Trosman I., Ivanenko A. Classification and Epidemiology of Sleep Disorders in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2020: 1-18.

14. Vovc V., Lozovanu S., Beșleagă T., Ganenco A., Lupușor A. Metode de diagnostic funcțional specializat. Compendiu pentru studenții specialității „Inginerie biomedicală”. Chișinău 2017, p.48.

© <sup>1,2</sup>NINEL REVENCO, <sup>1,2</sup>SILVIA FOCA, <sup>1</sup>ANGELA CRACEA, <sup>1,2</sup>RODICA  
EREMCIUC, <sup>1</sup>GAIDARJI OLGA, <sup>1,2</sup>ELENA NEDEALCOVA

## SPECTRUL COMPLICAȚIILOR OCULARE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ VARIANTA OLIGOARTICULARĂ

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

### SUMMARY

#### SPECTRUM OF OCULAR COMPLICATIONS IN OLIGOARTICULAR ONSET OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, oligoarticular JIA, uveitis, ocular complication, child.

*Background.* Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common systemic disease causing uveitis in childhood, with a prevalence of 10 per 100 000. Uveitis in the oligoarticular JIA is a challenging issue for rheumatologists and ophthalmologists due to its unique features - mostly asymptomatic onset, a chronic course, and a high incidence of disabling complications. *The objective of the study.* The assessment of ocular complications spectrum in children with juvenile oligoarthritis. *Material and methods.* A retrospective study dated from January 2017 to July 2022 was conducted. 19 patients admitted to Rheumatology Unit, with the age  $\leq 16$  years and a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, oligoarticular form with eye involvement were included in the study. *Results.* Demographic analysis of the subjects revealed an average age of  $7.05 \pm 3.27$  years; the average age of onset of oligoarticular JIA was  $5.15 \pm 2.89$  years; onset of uveitis was at the age of  $5.82 \pm 2.83$  years. It was established that the development of juvenile oligoarthritis associated uveitis is more common in girls 84.21% (n=16). Positive titers of antinuclear antibodies were detected in 26.31% (n=5) of cases. The most common form of JIA associated uveitis was chronic anterior uveitis - in 78.95% (n=15) of cases. Asymptomatic onset was present in 73.68% (n=14) of cases. Panuveitis was observed in 15.79% (n=3) and posterior uveitis in 5.26% (n=1) of cases. At least one ocular complication was reported in 73.68% (n=14) of patients. The most common of them were synechiae 63.16% (n=12) and cataract 47.36% (n=9), followed by glaucoma 15.79% (n=3), retinal detachment 15.79% (n=3), band keratopathy 10.53% (n=2), macular edema 5.26% (n=1), corneal dystrophy 5.26% (n=1), and vitreous fibrosis 5.26% (n=1). Bilateral blindness developed in 5.26% (n=1) and unilateral blindness in 15.79% (n=3) of cases. In 21.05% (n=4) cases an eye surgery was performed. *Conclusion.* Appropriate follow-up and early intervention could have an important impact on both - the long-term complications and its negative effects on the quality of patient's life. Correlation of the obtained data with the results of international studies might serve as a methodical and informational support in the multidisciplinary management of eye disease secondary to systemic disorders based on juvenile oligoarthritis model.

### РЕЗЮМЕ

#### СПЕКТР ГЛАЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЛИГОАРТИКУЛЯРНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, олигоартикулярный ЮИА, увеит, глазные осложнения, дети.

*Введение.* Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее распространенное системное заболевание, вызывающее увеит в детском возрасте, с распространенностью 10 на 100 000 человек. Увеит при олигоартикулярном варианте ЮИА представляет серьезную проблему в ревматологии и офтальмологии в связи с особенностями заболевания – малозаметным началом, хроническим течением и высокой частотой инвалидирующих осложнений. *Цель исследования.* Оценка спектра глазных осложнений у детей с олигоартикулярным

ювенильным идиопатическим артритом. *Материал и методы.* Проведено ретроспективное исследование за период с 2017 по 2022 год. Группу исследования составили 19 пациентов, с диагнозом ювенильный идиопатический артрит, олигоартикулярная форма с поражением глаз, в возрасте до 16 лет, госпитализированных в отделение Ревматологии, ПМСУ «Института матери и ребенка». *Результаты.* Демографический анализ испытуемых выявил: средний возраст  $7,05 \pm 3,27$  лет; средний возраст дебюта олигоартикулярного ЮИА составил  $5,15 \pm 2,89$  лет; начало увеита в возрасте  $5,82 \pm 2,83$  года. Выявлено, что развитие увеита при олигоартикулярном ЮИА чаще встречается у девочек 84,21% (n=16). Серологически положительные титры антител к ANA выявлены в 26,31% (n=5) случаев. Наиболее частой формой увеита, наблюдаемой на фоне олигоартикулярного ЮИА, был хронический передний увеит в 78,95% (n=15) случаев, который на начальных стадиях почти всегда протекает бессимптомно в 73,68% (n=14) случаев. Панuveит наблюдался в 15,79% (n=3) и задний увеит в 5,26% (n=1) случаев. Как минимум одно глазное осложнение было зарегистрировано у 73,68% (n=14) пациентов. Наиболее частыми из которых были синехии 63,16% (n=12) и катаракта 47,36% (n=9), затем следовали глаукома 15,79% (n=3), отслойка сетчатки 15,79% (n=3), полосчатая кератопатия 10, 53% (n=2), макулярный отек 5,26% (n=1), дистрофия роговицы 5,26% (n=1) и фиброз стекловидного тела 5,26% (n=1). Двусторонняя слепота развилась у 5,26% (n=1) и односторонняя слепота у 15,79% (n=3) случаев. Хирургическое вмешательство перенесли 21,05% (n=4) пациента. *Выводы.* Строгий мониторинг и раннее вмешательство позволят избежать долгосрочных последствий основного заболевания, сводя к минимуму влияние на качество жизни. Сопоставление данных, полученных в этом исследовании, с аналогичными исследованиями в зарубежной литературе, ляжет в основу методического и информационного обеспечения мультидисциплинарной оценки нарушений зрения при хронических состояниях на модели ювенильного идиопатического артрита.

**Introducere.** Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este un termen – umbrelă, care include un grup de boli caracterizate prin artrită cronică. Aceasta este cea mai frecventă boală reumatică cronică la copil și o semnificativă cauză de dizabilitate. Este o afecțiune întâlnită la copilul cu vârsta sub 16 ani cu artrită pe o perioadă de cel puțin 6 săptămâni ca durată, fără alte cauze identificabile de artrită. Incidența AJI este variabilă - de la 2 la 20/100.000 [1].

AJI oligoarticulară este diagnosticată la pacienții cu implicarea a  $\leq 4$  articulații, în cursul primelor 6 luni de boală. Pacienții cu AJI forma oligoarticulară prezintă un risc crescut de a dezvolta uveită (aproximativ 30% dintre copii) - o afecțiune inflamatorie a uveei, inclusiv iridului, corpului ciliar și a coroidelor [2, 3]. Uveita este cea mai frecventă și potențial, cea mai distructivă manifestare extraarticulară a AJI, care are debut insidios, evoluție cronică și incidența mare a complicațiilor invalidante, care necesită intervenție chirurgicală [4]. În stadiile inițiale, uveita cronică anterioară este asimptomatică. Prin urmare, screeningul pacienților cu oligoartrită, în special a anticorpilor antinucleari (ANA) pozitivi are ca scop detectarea și tratamentul precoce al uveitei. Astfel, prin reducerea timpurii a inflamației intraoculare pot fi prevenite complicațiile care duc la diminuarea sau pierderea vederii [5, 6].

Într-un studiu de cohortă reprezentativ, rata raportată a complicațiilor oculare la copiii cu uveită asociată AJI a fost de la 21% până la 76% [7, 8]. Complicațiile oculare structurale ale uveitei cronice asociate cu AJI includ keratopatia în bandă (32%), sinechiile posterioare (28%),

cataracta (22%), glaucomul (15%), hipotonia (9%), edemul macular (3%), membrana epiretinală (4%) și edemul discului optic (4%), multe dintre acestea ducând la pierderea ireversibilă a vederii în 10-20% din cazurile de uveită pediatrică [3, 9].

**Scopul studiului.** Evaluarea spectrului complicațiilor oculare la copiii cu artrită juvenilă idiopatică cu debut oligoarticular spitalizați în secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

**Material și metode.** Articolul curent prezintă rezultatele preliminare ale studiului prospectiv de analiză a spectrului complicațiilor oculare corelate cu datele din literatura de specialitate. Review-ul literaturii a fost efectuat, analizând articolele din bazele de date MEDLINE, Hinari, Pubmed și Google Scholar, utilizând ca motor de căutare cuvintele cheie: „artrita juvenilă idiopatică”, „AJI oligoarticulară”, „uveita”, „complicațiile oculare” și „copii”. Au fost segregate publicațiile apărute în reviste recunoscute prioritar pe perioada 2017-2022. Studiul retrospectiv a inclus 19 copii diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară cu afectarea oculară, cu vârsta < 16 ani, internați în secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Pacienții care au dezvoltat uveită cu complicații au fost supuși unei evaluări oftalmologice regulate. Analiza datelor demografice și de evaluare a severității bolii a fost realizată prin analiza retrospectivă a datelor din fișele de observație.

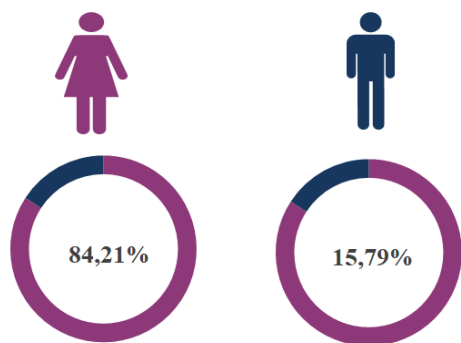


Fig. 1. Distribuția după sexe în lotul de studiu

**Rezultate.** Analiza demografică a subiecților din studiu a relevat: vârsta medie de  $7,05 \pm 3,27$  ani; vârsta medie la debutul AJI oligoarticulară a fost de  $5,15 \pm 2,89$  ani. Pacientele de sex feminin 84,21% (n=16) au dezvoltat AJI oligoarticulară asociată cu uveită mai frecvent. Serologic, s-a constatat titrul anticorpilor ANA pozitivi în 26,31% (n=5) cazuri. Cea mai frecventă formă de uveită observată în asociere cu AJI forma oligoarticulară a fost uveita anterioară cronică 78,95% (n=15), care aproape întotdeauna este asimptomatică 73,68% (n=14) în stadiile inițiale.

Debutul uveitei a fost constatat la vârsta de  $5,82 \pm 2,83$  ani. Panuveita a fost observată în 15,79% (n=3) cazuri și uveita posterioară – în 5,26% (n=1) cazuri.

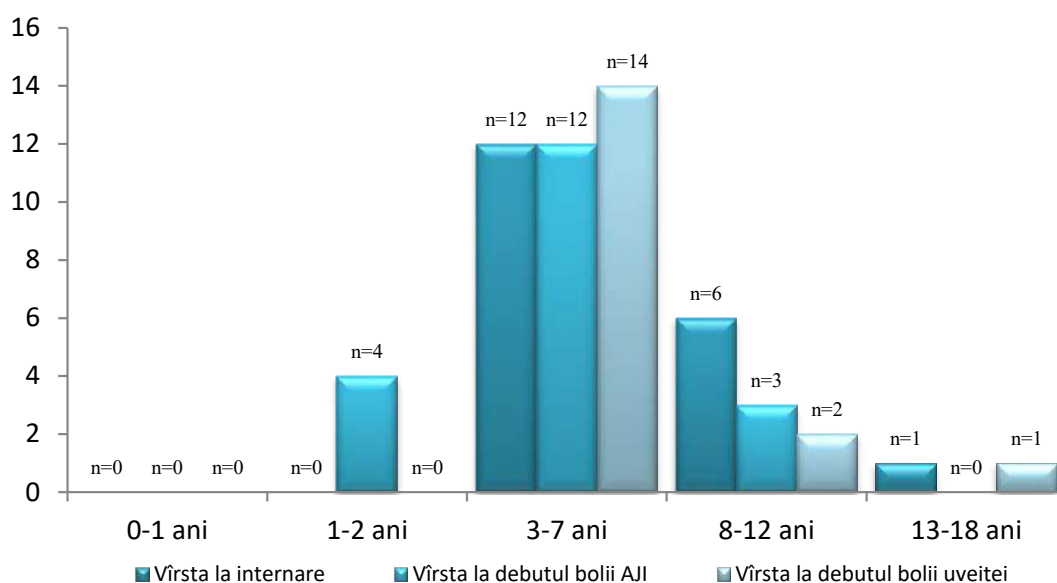


Fig. 2. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

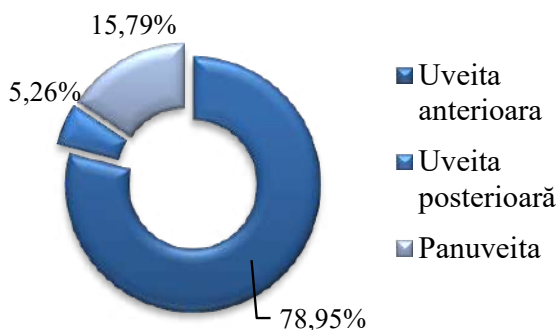


Fig. 3. Localizarea uveitei

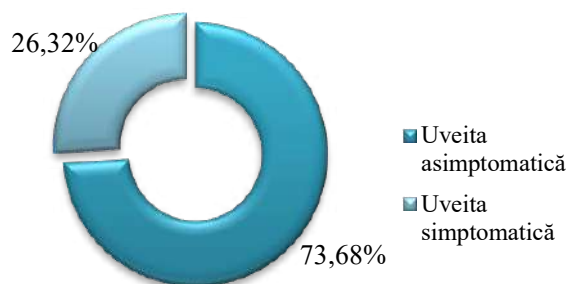


Fig. 4. Simptome de uveită

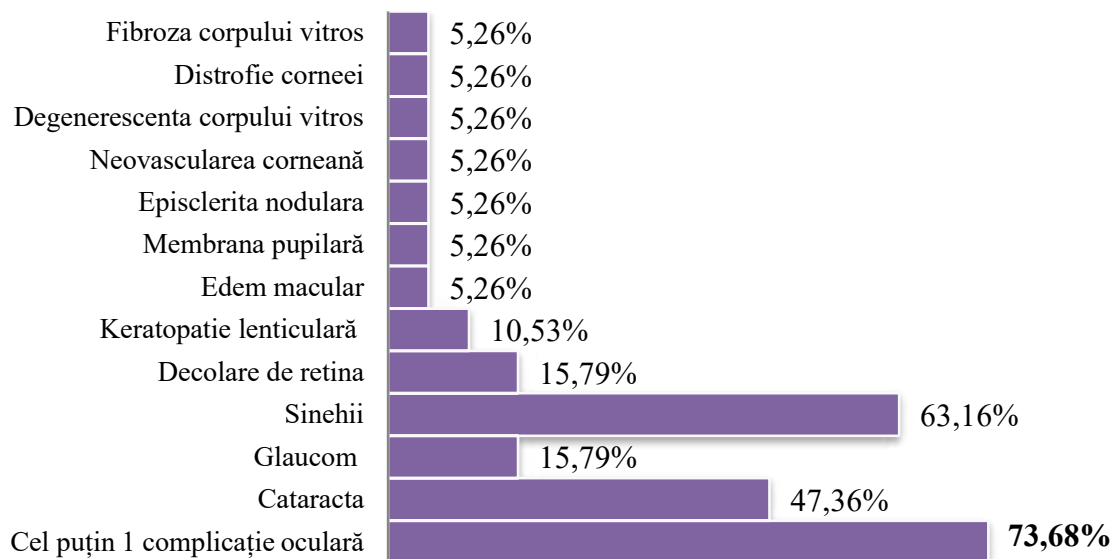


Fig. 5. Spectrul complicațiilor oculare la pacienții din lotul de studiu

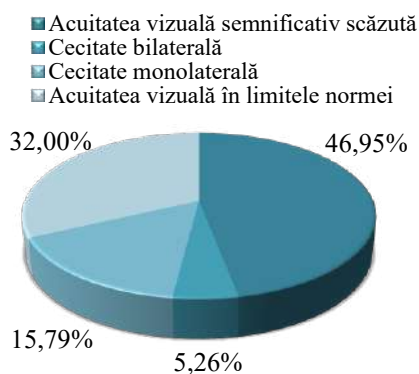


Fig. 6. Acuitatea vizuală la pacienții din lotul de studiu

Cel puțin o complicație oculară a fost raportată pentru 73,68% (n=14) dintre pacienți. Dintre acestea, sinechiile posterioare 63,16% (n=12), cataracta complicată 47,36% (n=9), glaucom secundar 15,79% (n=3), decolare de retina 15,79% (n=3), keratopatie lenticulară 10,53% (n=2), edem macular 5,26% (n=1), membrana pupilară 5,26% (n=1), episclerita nodulară 5,26% (n=1), neovascularizarea corneană 5,26% (n=1), degenerescenta corpului vitros 5,26% (n=1), distrofia corneei 5,26% (n=1), fibroza corpului vitros 5,26% (n=1). Conform datelor studiului, a fost constatată cecitate totală bilaterală la 5,26% (n=1) din cazuri și cecitate monolaterală la 15,79% (n=3) din cazuri. Intervenție chirurgicală au suportat 21,05% (n=4) pacienți.

**Discuții.** Potrivit datelor unui studiu al Societății Britanice de Reumatologie, AJI asociată cu uveită (AJI-U) a fost constatată la 1102 din 5529 de pacienți cu AJI (19,9%). Majoritatea pacienților care au dezvoltat AJI-U au fost fete (74,1%), ANA pozitivi (66,0%) și au avut oligoartrită (59,9%). AJI-U a fost rar observată la pacienții cu artrită juvenilă sistemică (0,5%) și poliartrită FR pozitivă (0,2%) [3].

Experții Academiei Americane de Pediatrie în oftalmologie și reumatologie au elaborat un program pentru examenul oftalmologic bazat pe vârsta de debut, categoria AJI, durata bolii și prezența ANA [10]. Acestea au fost modificate în 2007 pentru a fi aplicate criteriilor de clasificare AJI [11]. Ghidurile Colegiului American de Reumatologie (ACR)/Fundația pentru artrită din 2019 sugerează o abordare simplificată a screening-ului oftalmologic la fiecare trei luni pentru toți copiii și adolescenții cu risc crescut de uveită. Recomandările se referă la pacienții cu AJI oligoarticulară, poliarticulară cu factor reumatoid negativ, artrită psoriazică sau nediferențiată, care sunt, de asemenea, ANA pozitivi, au debutat la vârsta <7 ani și au o durată a bolii ≤4 ani. Screening-ul la fiecare 6 până la 12 luni este sugerat pentru toți ceilalți pacienți cu AJI [4].

Motivul pentru examenele de screening frecvente este de a minimiza riscul de complicații oculare datorate diagnosticului și tratamentului tardiv al uveitei la copiii cu AJI. De exemplu, aproximativ o treime dintre pacienții cu AJI și uveită (53 din 142) dintr-un studiu canadian au dezvoltat complicații oculare. Cele mai frecvente sechele

au fost cataracta (n = 33) și sinechiile (n = 31), urmate de glaucom (n = 22), cheratopatia în bandă (n = 20) și edem macular (n = 7). În cazul în care frecvența complicațiilor necesită să fie redusă, trebuie subliniată importanța screening-ului adecvat [10].

Prin urmare, detectarea precoce și tratamentul intensiv ulterior este cheia succesului. Există mai multe linii directe pentru screening-ul de rutină a pacienților cu AJI de către oftalmologi. Acestea includ: ghidurile Academiei Americane de Pediatrie din 1993, ghidurile Societății Britanice pentru Reumatologie Pediatrică și Adolescentă (BSPAR) din 2006, Ghidul Fundației Colegiului American de Reumatologie/Artrită pentru screening-ul, monitorizarea și tratamentul uveitei asociate cu artrita idiopatică juvenilă din 2019, precum și recomandările de screening ale Heiligenhaus și colab. în urma unui studiu național din 2007 realizat în Germania și Recomandările bazate pe consens pentru gestionarea uveitei asociate cu artrita idiopatică juvenilă: inițiativa SHARE 2012. Toate aceste linii directe se bazează pe factorii de risc precum: vârsta la debutul AJI, statutul ANA, categoria AJI și durata bolii. Cu toate acestea, ei utilizează valori limită diferite pentru vârsta la debutul AJI, includ diferite categorii de AJI și recomandă frecvențe diferite de screening. Astfel, se poate concluziona că, deși screening-ul pentru AJI-U este de cea mai mare importanță, nu există un consens global nici asupra frecvenței screening-ului, nici asupra criteriilor de identificare a pacienților cu risc ridicat pentru uveită, iar medicul curant nu dispune de instrumente pentru a estima riscul real de apariție a uveitei pentru fiecare pacient [3, 5].

Datorită progresiei sindromului articular și deteriorarea aparatului ocular, AJI poate duce rapid un pacient la dizabilitate, inclusiv din cauza scăderii acuității vizuale, adesea până la orbire completă, și a dezvoltării diferitelor complicații care necesită intervenție chirurgicală. Deteriorarea vederii, precum și deteriorarea sistemului osteoarticular duc la o adaptare socială defectuoasă, limitează gama de activități profesionale viitoare și reduc calitatea vieții umane. Afectarea oculară în artrita idiopatică juvenilă reprezintă o problemă clinico-socială gravă, deoarece diagnosticarea întârziată și terapia intempestivă pot afecta funcția vizuală a ochiului, până la orbire [8].

**Concluzii.** Monitorizarea strictă și intervenția timpurie vor permite evitarea complicațiilor pe termen lung și minimalizarea impactului asupra calității vieții pacienților. Corelarea datelor obținute în urma acestei cercetări cu studiile similare din literatura de specialitate vor sta la baza unui suport metodic și informațional pentru evaluarea multidisciplinară a dereglărilor de

vedere în contextul afecțiunilor cronice, pe modelul artritei juvenile idiopatice.

### Bibliografie

1. Marelli L, Romano M, Pontikaki I, Gattinara MV, Nucci P, Cimaz R, Miserocchi E. Long Term Experience in Patients With JIA-Associated Uveitis in a Large Referral Center. *Front Pediatr.* 2021, 28; 9:682327. doi: 10.3389/fped.2021.682327. PMID: 34262889; PMCID: PMC8273291.
2. Amany Abo Elsouad, Nahla I. Elattar, Dina A. Abd Elhafeezc, Ibrahim T. Abdelal. Predictive Value Of 14-3-3 Eta Protein as A Novel Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis (Oligoarticular Type): Relation to Activity and Severity of The Disease. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 2021, 8, 3, pp. 4543-4551.
3. Joeri W van Straalen, Gabriella Giancane, Yasmine Amazrhar for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), A clinical prediction model for estimating the risk of developing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(Issue 6), pp. 2896–2905. doi: 10.1093/rheumatology/keaa733. PMID: 33274366; PMCID: PMC8213427. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa733>
4. Sheila T. Angeles-Han, Sarah Ringold, Timothy Beukelman 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis, 2019. <https://doi.org/10.1002/acr.23871>
5. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018, 77,8:1107-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
6. Emil Carlsson, Michael W. Beresford, Athimalaipet V. Ramanan, Andrew D. Dick, and Christian M. Hedrich Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. 2021. doi: 10.3390/children8080646
7. Veronika Rypdal, MD, Mia Glerup, MD, PhD, Nils Thomas Songstad, MD, PhD for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis 18-Year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. 2021, 128(ISSUE 4), pp. 598-608. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.024>
8. Veronika Rypdal. Prediction of unfavorable outcome in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and assessment of the long-term outcomes in JIA-associated uveitis. A prospective Nordic multicenter study of JIA from childhood to adulthood, *A dissertation for the degree of Philosophiae Doctor.* 2020.

9. Adrián Mauricio Aldrete López, MD, Valliammai Muthappan, MD Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis by Marissa Larochelle. 2021.

10. Pamela F Weiss, MD, MSCE, Marisa Klein-Gitelman, MD, MPH, Elizabeth TePas, MD, MS. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. 2021. [https://www.uptodate.com/contents/oligoarticular-juvenile-idiopathic arthritis/print?search=uveitis%20](https://www.uptodate.com/contents/oligoarticular-juvenile-idiopathic-arthritis/print?search=uveitis%20)

children&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2

11. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:1015.

## AGHENEZIA RENALĂ LA COPIL CU REFLUX VEZICO-URETERAL ÎN RINICHI DISTOPIAT PELVIN CONTRALATERAL. PREZENTARE DE CAZ CLINIC.

*IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”*

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** anomalii congenitale ale sistemului reno-urinar, agenezia renală, examen ecografic

Anomaliile congenitale ale sistemului reno-urinar (CAKUT) ocupă un loc important în patologia renală. În Republica Moldova afecțiunile malformative au o repartitie geografică neuniformă, cu o incidență de 40-50% din toate anomaliile congenitale, sunt în continuă creștere și prezintă particularități clinico-evolutive diverse. Evolutiv CAKUT reprezintă o cauză majoră în stabilirea bolii cronice renale (BCR). Din multitudinea de afecțiuni malformative renale agenezia renală are o incidență redusă. Agenezia renală (AR) reprezintă absența congenitală a unui sau a ambilor rinichi, având ca factor cauzal erorile în organogeneză. Studiile arată, că AR bilaterală nu este compatibilă cu viața, pe când AR unilaterală necesită o abordare specifică, iar destul de frecvent este asociată cu alte malformații congenitale. Screening-ul antenatal prin examenul ecografic este standardul de aur pentru depistarea CAKUT, care permite nu numai stabilirea diagnosticului precoce, dar și inițierea tratamentului diferențial fiind și un factor favorizant în menținerea funcției renale. Lucrarea prezintă cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 2 ani, internat în Clinica de nefrologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului cu afecțiune malformativă renală – agenezie renală pe stânga, nediagnosticată timpuriu.

### SUMMARY

#### RENAL AGENESIS IN A CHILD WITH VESICO-URETHRAL REFLUX. CASE PRESENTATION.

**Key words:** congenital anomalies of the reno-urinary system, renal agenesis, ultrasound examination

Congenital anomalies of the kidney-urinary tract (CAKUT) occupy an important place in renal pathology. In the Republic of Moldova, malformative conditions have an uneven geographical distribution, with an incidence of 40-50% of all congenital anomalies, are constantly increasing and present various clinical-evolutionary peculiarities. Evolutionary CAKUT represents a major cause in the establishment of chronic kidney disease (CKD). Among the multitude of malformative renal diseases, renal agenesis has a low incidence. Renal agenesis (RA) is the congenital absence of one or both kidneys, having errors in organogenesis as the causative factor. Studies show that bilateral RA is not compatible with life, while unilateral RA requires a specific approach, and frequently it is associated with other congenital malformations. Antenatal screening by ultrasound examination is the gold standard for the detection of CAKUT, which allows not only early diagnosis, but also the initiation of differential treatment, being a favorable factor in maintaining renal function. The paper presents the case of a 2-year-old male patient admitted to the Nephrology department of the Mother and Child Institute with malformative kidney disease - renal agenesis on the left, not diagnosed early.

### РЕЗЮМЕ

**Ключевые слова:** врождённые anomalies мочевыделительной системы, агенезия почек, ультразвуковое исследование



Врождённые аномалии мочевыделительной системы (САКУТ) занимают важное место в почечной патологии, учитывая, что в Республике Молдова эти пороки развития имеют неравномерное географическое распространение с частотой 40-50 % всех врожденных аномалий, постоянного роста и представляют различные клинико-эволюционные особенности, часто встречаются в детском возрасте имея довольно широкий спектр клинической картины. САКУТ представляют собой основную причину возникновения хронической болезни почек (ХБП). Среди множества врожденных пороков развития почек агенезия почек встречается редко. Что касается данной аномалии, то агенезия почек представляет собой врожденное отсутствие одной, или обеих почек, имеющее в качестве причинного фактора ошибки в органогенезе. Исследования показывают, что двухсторонняя агенезия несовместима с жизнью, а односторонняя агенезия требует особого подхода и нередко сочетается с другими врожденными пороками развития. Антенатальный скрининг с помощью ультразвукового исследования является золотым стандартом выявления САКУТ, что позволяет не только своевременно диагностировать, но и начать дифференцированное лечение, являясь благоприятным фактором сохранения функции почек. В статье представлено наблюдение мальчика 2 лет, поступившего в нефрологическое отделение, входящее в состав Института Матери и Ребенка, в связи с выявлением врожденного порока развития мочевыделительной системы - агенезии почки слева.

**Introducere.** Studiile recente au demonstrat, că malformațiile congenitale ale sistemului reno-urinar (CAKUT) sunt în continuă creștere, constituind 3-11% din populația generală și circa 50% din toate anomaliile congenitale [13]. Ele cuprind un spectru larg de entități nozologice cu un tablou clinic divers. Unele din ele sunt asimptomatice, altele reprezintă un complex de anomalii ale sistemului reno-urinar care evoluează spre boală cronică renală (BCR). Este demonstrat că, BCR în stadiul clinico-evolutiv terminal la 34-59% din populația pediatrică și 7% din populația adultă este cauzată de CAKUT [4, 11].

Агenezia renală (AR) este definită ca absența completă a țesutului renal și este clasificată în două tipuri: AR unilaterală - absența unui rinichi și AR bilaterală, în care ambii rinichi lipsesc. AR este cauzată de erori în embriogeneza, cât și de tehnici de diagnostic, de particularități clinico-paraclinice având o incidență în populație de la 1:500 până la 1:3200 [6].

AR unilaterală este frecvent asociată cu anomalii ureterale controlaterale, ca obstrucția joncțiunii pieloureterale (11%), a joncțiunii uretero-vezicale (7%) și refluxul vezico-ureteral (RVU) (30%). Anomaliile ureterale prezintă unul din factorii decisivi în asocierea hidroureterului sau hidronefrozei a unicului rinichi. Reieșind din cele relatate la copii cu AR obligator se va efectua cistografia ascendentă [9].

Madani și colab. au demonstrat că hiper calciuria este frecvent întâlnită la copii cu afecțiuni malformative și dobândite, în special la cei cu RVU comparativ cu cei sănătoși, iar incidența urolitiazii la pacienții cu obstrucția joncțiunii peilo-ureterale constituie 16-44,7% prezentând un risc sporit de a dezvolta litiaza renală [14].

Rezultatele studiului lui Husmann și colab. au demonstrat că 76% din pacienții cu obstrucția joncțiunii

pieloureterale și litiază renală sunt diagnosticați cu anomalii metabolice. Studiile recente au raportat că, copiii cu AR prezintă nu doar anomalii congenitale complexe, dar și afectări metabolice [15,16].

**Scopul studiului** este de a elucida particularitățile clinico-evolutive a unui pacient cu agenezie renală.

**Material și metode.** Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 2 ani, de sex masculin, internat în secția de Nefrologie a IMSP IMȘIC cu acuze la dureri abdominale periodice, cearcăne sub ochi, care a fost diagnosticat tardiv cu agenezie renală.

Din istoricul bolii copilul frecvent de la naștere, face infecții ale tractului urinar. La ultrasonografia renală, efectuată la vârsta de 2 ani s-a suspectat anomalie congenitală a sistemului reno-urinar - agenezia rinichiului stâng și distopia rinichiului drept.

Copilul este născut de la sarcina a 3-a, nașterea a 3-a, la termen de 39 săptămâni, natural. Sarcina a decurs fără particularități. Greutatea la naștere 2400 g, talia - 49 cm. A fost internat de repetate ori în secția Pneumologie din cadrul IMSP IMȘIC cu diagnosticul de pneumonie. A urmat tratament în legătură cu infecțiile respiratorii frecvente. Vaccinat conform programului național de imunizare. Din examenul clinic obiectiv reținem: pacient cu tegumente și mucoase palide, curate, turgorul și elasticitatea pielii - păstrate, țesutul adipos subcutanat slab dezvoltat. Prezența cearcănelor. În plămâni auscultativ se atestă murmur vezicular bilateral, raluri nu se percep (FR - 24 r/min, SpO<sub>2</sub> - 98%). Zgomotele cardiace ritmice, clare (FCC - 100 b/min, TA - 95/55 mmHg), sufluri absente. Abdomenul moale, indolor la palpare. Scaunul regulat, oformat. Micțiunile indolare.

**Rezultate.** *Hemoleucograma* atestă următoarele: hemoglobina 111,0 g/l, eritrocite - 3,4x10<sup>12</sup>/l, leucocite

5,5x10<sup>9</sup>/l, nesegmentate – 7%, segmentate – 67%, eozinofile – 2%, limfocite – 20%, monocite – 4%, VSH – 8 mm/h.

În examenul biochimic al sângelui valorile indicilor metabolismului azotat sunt relativ normale (ureea – 6,30 mmol/l, creatinina – 52,0 μmol/l). Deci bilanțul biologic a fost în limitele normale.

*Sumarul urinei:* culoarea - galbenă, densitatea – 1020, reacția - acidă, epiteliu plat – 7-8 în câmpul de vedere, leucocite – 3-4 în câmpul de vedere.

*Examenul bacteriologic al urinei* – prezența florei bacteriene nu se atestă.

*Ultrasonografia renală:* Rinichiul drept absent, rinichiul stâng 83x31 mm, distopiat, ptizat, dublat, localizat paravezical, parenchimul - 12 mm, ecogenitatea sporită a parenchimului. Bazinetul stâng 5 mm. Vezica urinară plină 380 cm<sup>3</sup>, după micție urină reziduală 52 cm<sup>3</sup>, pereții îngroșați până la 6 mm, bazinetul stâng 7 mm.

*Cistografia ascendentă:* reflux vezico-ureteral gradul II-III, mixt în rinichi distopiat pelvin pe stânga.

*Urografia intravenoasă:* Anomalie congenitală reno-urinară – distopie pelvină a rinichiului stâng, rotat, ureter scurt. Agenezia rinichiului drept.

*Scintigrafia renală:* Agenezia rinichiului drept. Rinichi unic pe stânga, ectopiat deasupra vezicii urinare, contur clar, ușor mărit. Funcția de excreție și filtrare ușor diminuate.

Având în vedere datele anamnestice, clinice, paraclinice s-a stabilit diagnosticul clinic de: Anomalie congenitală reno-urinară, Agenezie renală pe dreapta. Distopia rinichiului stâng. Reflux vezico-ureteral gradul II-III, mixt pe stânga. Pielonefrită evoluție recidivantă, remisie clinico-paraclinică, funcția renală a unicului rinichi pe stânga păstrată.

Tratamentul a inclus preparate antibacteriale, antioxidante. Ulterior, la ameliorarea stării generale copilul va fi spitalizat în secția de urologie din cadrul IMSP IMȘIC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică “acad. Natalia Gheorghiu” pentru corecția refluxului vezico-ureteral stabilit pe rinichi ectopiat pelvin pe stânga.

**Discuții.** Anomaliile congenitale ale sistemului reno-urinar sunt unele din cele mai des întâlnite și necesită atât diagnostic, cât și tratament cât mai precoce.

Datorită examenului ecografic actualmente majoritatea malformațiilor sistemului reno-urinar sunt diagnosticate în perioada antenatală. Rinichii fătului pot fi vizualizați

începând cu săptămâna 12 de gestație. Screening-ul ecografic antenatal se recomandă de a fi efectuat în perioada de 16-20 săptămâni de gestație, când sensibilitatea examenului ecografic atinge 80% pentru depistarea malformațiilor congenitale [1].

Studiile arată, că agenezia renală (AR) este o anomalie rară, dar cel mai frecvent se depistează în timpul screening-ului prenatal. Tabloul clinic specific prezintă la debut o afectare asimptomatică. Diagnosticul de AR necesită o abordare complexă pentru a evidenția și alte malformații asociate, dar și pentru a evita complicațiile care se pot asocia la etapele de creștere a copilului [2,7].

Studiile raportează, că 5-10% din toate cazurile de AR sunt asociate cu ectopia sau malrotația rinichiului, dar la 47% din pacienți se pot depista malformații a 2 și mai multe organe și sisteme. Peste 50% AR se asociază cu refluxul vezico-ureteral, obstrucția joncțiunii ureterovezicale, a joncțiunii pieloureterale [3,5].

La copii cu AR se diagnostică hipertrofia compensatorie a unicului rinichi ca o reacție compensatorie și în 90% din cazuri ea este depistată din perioada intrauterină. În pofida faptului că acești copii deseori sunt asimptomatici, dar prezintă risc sporit de a dezvolta pe parcurs proteinurie, RVU, hipertensiune arterială, chiar și BCR. AR ne fiind asociată cu alte malformații are evoluție asimptomatică, dar la asocierea complicațiilor poate asocia hematuria, litiaza urinară, infecțiile recurente ale tractului urinar. Acest aspect evolutiv necesită intervenire cât mai precoce pentru a păstra și a menține funcția renală [8, 10].

Datele studiul efectuat de Corbani și coaut. sugerează că copiii cu AR necesită monitorizarea tensiunii arteriale, nivelului proteinuriei și evaluarea ratei filtrării glomerulare (RFG) pentru aplicarea la necesitate a tratamentului chirurgical timpuriu [12].

**Concluzii.** Agenezia renală reprezintă o malformație congenitală cu o incidență rară, cu tablou clinic nespecific, preponderent asimptomatic. Nediagnosticată precoce asociază leziuni renale ireversibile, dezvoltând BCR. Screening-ul antenatal permite identificarea prezenței AR, iar tratamentul adecvat precoce contribuie la păstrarea funcției renale. Evaluarea tensiunii arteriale, parametrelor biochimice a sângelui, urinei, examenul ecografic în dinamică permit estimarea evoluției bolii și aprecierea eficacității tratamentului.

#### Bibliografie

1. Karl Skorecki, Maarten W. Taal. Brenner and Rector's The kidney, 3<sup>rd</sup> edition, 2016

2. Osnat Zmora, Ron Beloosesky, Ayala Gover and Moshe Bronshtein. Unilateral Renal Agenesis Diagnosed on Early Prenatal Transvaginal Scans. *IMAJ*. 2019 Feb;21(2):85-87.
3. Amin J. Barakat. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies. *Case Rep Clin Pract Rev*, 2002; 3(2): 57-60
4. Abdallah P. Houat, Cassia T. S. Guimarães, Marcelo S. Takahashi, Gustavo P. Rodi, Taísa P. D. Gasparetto, Roberto Blasbalg, Fernanda G. Velloni. Congenital Anomalies of the Upper Urinary Tract: A Comprehensive Review. *RadioGraphics* 2021; 41:462–486
5. Adrian S. Woolf and Katherine A. Hillman. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU International* 2006; 99: 17–21
6. Sebastiano Bianca, Carmela Ingegnosi, and Giuseppe Ettore. Reproductive risk factors in unilateral and bilateral renal agenesis. *Congenital Anomalies* 2003; 43:79-80
7. Gaspar J, Ferreira N, Lobo L, Simão C. Unilateral renal agenesis and uterine anomalies: how and when can we make this diagnosis? *Nascer e Crescer. Birth and growth medical journal*. 2017;26:3
8. Pranav P. Pandya, Neil J. Sebire, Dick Oepkes, Ronald J. Wapner. *Fetal Medicine*, 3<sup>rd</sup> Edition. 2020, p.353-372.
9. Alan W. Partin. *Campbell-Walsh-Wein Urology*, Twelfth Edition 2021, p. 714-740.e7
10. Dilip Kumar Pal, Vipin Chandra, Manju Banerjee. Renal Agenesis with Full Length Ipsilateral Refluxing Ureter. *APSP J Case Rep*. 2016, Apr24;7(2):11
11. Rik Westland, Michiel F. Schreuder, Johannes C.F. Ket, Joanna A.E. van Wijk. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013, 28(7): 1844–1855
12. Corbani V, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S: “Congenital solitary functioning kidneys: Which ones warrant follow-up into adult life?”. *Nephrol Dial Transplant*.2011; 26: 1458–1460
13. Abdallah P. Houat, Cassia T. S. Guimarães, Marcelo S. Takahashi, Gustavo P. Rodi, Taísa P. D. Gasparetto, Roberto Blasbalg, Fernanda G. Velloni. Congenital Anomalies of the Upper Urinary Tract: A Comprehensive Review. *RadioGraphics* 2021; 41:462–486.
14. Madani, A., Kermani, N., Ataei, N. et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2012;27: 95–99
15. Husmann, D. A., Milliner, D. S., & Segura, J. W. Ureteropelvic Junction Obstruction with Concurrent Renal Pelvic Calculi in the Pediatric Patient: A Long-term Followup. *The Journal of Urology*.1996; 156(2): 741–743.
16. Garcia Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subias J, Alarcó Alacio MT, Gonzalez Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE, et al. Unilateral renal agenesis. New arguments about the genetic relationship between kidney malformations and urolithiasis. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(5):240-246

© CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1</sup>,  
GRÎU CORINA<sup>1</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, GROPPA STANISLAV<sup>1,3</sup>

## STATUSUL EPILEPTIC: ABORDAREA IMUNOENZIMATICĂ PRIN PRISMA BIOMARKERILOR CEREBRALI

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

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

<sup>3</sup> Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

**Cuvinte-cheie:** epilepsia, biomarkeri, status epilepticus

**Introducere.** Epilepsia reprezintă o patologie care implică probleme majore medicale, prin prezența statusului epileptic, care reprezintă o urgență majoră în neurologie, precum și probleme de prognostic la distanță, cu implicații motorii, cognitive și de adaptare socială. Studiile din ultimii ani au relatat complexitatea epileptogenezei, în care sunt prezente problemele imunologice, modificări epigenetice și modificări structurale ale țesutului cerebral, jucând un rol crucial în traseul maladiei.

**Scopul studiului.** Evaluarea reviuului de literatură a proceselor patogenetice ale statusului epileptic prin prisma unor biomarkeri implicați în diverse verigi de epileptogeneză.

**Material și metode.** Sursele bibliografice studiate au fost prelevate din bazele de date online Medline, PubMed, au fost studiate utilizând cuvintele cheie: biomarkeri, epilepsie, status epilepticus. Au fost identificate 38 de surse, articole – 15, studii clinice – 5, meta-analize – 2, recenzii – 9.

**Rezultate.** Evaluând sursele bibliografice am determinat că biomarkerii periferici pot fi cu succes utilizați în

procesul de diagnosticare a maladiei, având implicații în procesele de neuroinflamație, de lezare a barierei hematoencefalice, precum și fiind implicați în farmacorezistența către remediile antiepileptice. Ca și direcție de cercetare statusul epileptic reprezintă un domeniu vast care se bazează în principal pe studiul unui spectru larg al biomarkerilor specifici, care pot avea o mare importanță clinică, fiind esențiali pentru determinarea severității și prognosticului bolii, inclusiv al riscului de apariție a sechelelor neurologice. Astfel, prin identificarea acestora, se poate de prognozat evoluția clinică a statusului epileptic și rezistența către remediile medicamentoase.

**Concluzii.** Analiza literaturii studiate ne-a permis să facem o analiză a fiziopatologiei statusului epileptic, prin prisma cercetării rolului unor biomarkeri specifici și influența acestora asupra stresului oxidativ și a hipoxiei, totodată și implicațiile lor clinice, de comun cu perspectivele ulterioare în direcția de cercetare a statusului epileptic.

© BERNIC JANA, CIUNTU ANGELA, BĂLUȚEL TATIANA, BENIȘ SVETLANA,  
BOCEAROVA LUDMILA, TRINCHINEȚ DOINA

## MALFORMAȚII CONGENITALE RENO-URINARE MULTIPLE ASOCIATE CU ATREZIE ANO-RECTALĂ

*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

**Cuvinte cheie:** atrezie ano-rectală, malformație congenitală reno-urinară, insuficiență renală.

**Introducere.** Asocierea defectelor urogenitale cu malformațiile ano-rectale sunt descrise în literatura de specialitate, cu incidență estimată de la 25 la 85% și cu risc înalt de mortalitate.

**Scopul studiului.** Descrierea aspectelor clinice și evolutive al asocierii malformațiilor reno-urinare cu atrezia ano-rectală.

**Material și metode.** Se descrie un caz clinic la un pacient în vârstă de 11 luni, de sex feminin, internat în secția Urologie a IMSP IMC, la care pe parcursul evaluării clinic-paraclinice s-au detectat multiple malformații reno-urinare.

**Rezultate.** În perioada neonatală copilul a fost diagnosticat cu atrezie anorectală formă înaltă, fiind aplicată colostoma. În cadrul examenului complex paraclinic s-au obținut următoarele rezultate: la examen biochimic al sângelui: creatinina serică – 43  $\mu\text{mol/l}$ , ureea – 3.8 mmol/l. Analiza generală a urinei a relevat: leucocite – 55-60 c/v, proteine - urme. Examenul ecografic al rinichilor și vezicii urinare: rinichiul pe dreapta - 50x24mm, parenchimul - 6mm (localizat lateral de vezica urinară pe dreapta); rinichiul pe stânga - 61x31mm, parenchimul - 8mm; bazinetul pe stânga – 16mm; ureterul pe stânga (sus) – 19mm, posterior ureterul pe stânga – 17mm. Cistografia micțională: reflux vezico-renal (RVR)

bilateral mixt gradul II pe dreapta, gradul I pe stânga; ureterul stâng dilatat. Urografia intravenoasă: distopie pelvină a rinichiului drept; hipoplazia rinichiului drept; megauretero-hidronefroză pe stânga gradul III; ureterul drept scurtat. Scintigrafia renală a indicat: rinichiul pe stânga la loc tipic, contur neclar, micșorat în dimensiuni. Repartizarea preparatului radiofarmaceutic (PRF) neomogenă, pronunțat. Nivelul de acumulare scăzut – 5,7%. Indicii de timp și cantitativi, a filtrării glomerulare și evacuării (PRF) brusc redus – tip afuncțional. Rinichiul pe dreapta se vizualizează în regiunea pelviană, pe linia medie a corpului deasupra vezicii urinare, contur clar, neregulat, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neomogenă, nivelul de acumulare scăzut moderat. Indicii de timp și cantitativi a filtrării glomerulare și evacuării PRF încetinit, evacuarea PRF încetinită moderat. Retenție îndelungată a PRF în bazinet. Închiderea colostomei este tergiversată din cauza persistenței leucocituriei.

**Concluzii.** Diagnosticul precoce și tratamentul malformațiilor congenitale reno-urinare asociate cu malformațiile anorectale sunt primordiale, din moment ce acestea reprezintă o potențială sursă de pericol pentru viață, în special din partea tractului urogenital, prin lezarea rinichilor și eventual insuficiență renală.

© CIUNTU ANGELA<sup>1</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1</sup>, BAJUREA ALA<sup>1,2</sup>, SPRINCEANU MARIANA<sup>1,2</sup>,  
SANDROSEAN ARGENTINA<sup>1</sup>, PAVELIUC ELENA<sup>2</sup>, BĂLUȚEL TATIANA<sup>1</sup>, TRINCHINEȚ DOINA<sup>1</sup>, BERNIC JANA<sup>1</sup>

## MULTIPLE MALFORMAȚII CONGENITALE SISTEMICE LA COPIL ASOCIATE CU REFLUXUL VEZICO-URETERAL

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

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

**Cuvinte cheie:** reflux vezico-ureteral, malformații congenitale, boală cronică renală.

**Introducere.** Malformațiile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract* – CAKUT) reprezintă o cauză importantă în dezvoltarea bolii cronice renale (BCR), fiind atât izolate, cât și asociate cu malformațiile sistemice. Refluxul vezico-ureteral (RVU) este cel mai frecvent fenotip descris al tractului urinar.

**Scopul studiului.** Evaluarea aspectelor clinice ale CAKUT asociate cu anomalii ale altor sisteme de organe în baza unui caz clinic.

**Material și metode.** Se descrie un caz clinic al unui pacient cu vârsta de 7 luni, de sex feminin, internat în secția Nefrologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, suspectat cu multiple malformații congenitale, pentru examinarea clinico-paraclinică.

**Rezultate.** Fetiță născută de la a IV-a sarcină, a III-a naștere, la termenul de 34-35 săptămâni, cu anamneza obstetricală complicată (polihidramnios, obezitate de gradul III, infecție intrauterină cu citomegalovirus și herpes simplex tip I). Nașterea pe cale naturală indusă cu prostoglandine +oxytocin, apele fetale murdare, greutatea la naștere – 2900 g, talia – 47cm, perimetrul cranian –33cm, perimetrul toracic – 35 cm, Scorul Apgar – 7/8 puncte. În perioada neonatală au fost diagnosticate multiple malformații congenitale sistemice: lisencefalie (afecțiune congenitală rară

determinată de netezirea circumvoluțiilor cortexului cerebral rezultată din migrarea insuficientă a neuroblastelor

din tubul neural primar), pahigirie (malformație a cortexului cerebral caracterizată prin pliuri sinuoase ale suprafeței creierului, separate prin brazde prea groase și prea puține) și agenezie de corp calos; artrogripoza membrilor inferioare bilaterală cu deformitatea equinovarus bilaterală; maladia luxantă a șoldului de gradul I bilaterală; deformații congenitale ale coloanei vertebrale; deformații congenitale ale mușchiului sternocleidomastoidian; displazie bronhopulmonară; persistența comunicării fetale de tip *foramen ovale patent*. Analiza pentru polimorfismul în gena MCM6 (intoleranța la lactoză) – (-13910C>T). Consult genetic: cariotip 46,XX. Investigațiile citogenetice efectuate au permis excluderea anomaliilor cromosomale. Audiometria tonală: deficit de auz de tip neurosenzorial. Ecografia renală: hipoplazia rinichiului stâng și calicoză pe dreapta. Cistografia micțională: reflux vezico-renal (RVR) bilateral tip mixt, de gradul III-IV pe dreapta, gradul III pe stânga. Scintigrafia dinamică a rinichilor: funcția de filtrare și excreția preparatului radiofarmaceutic (PRF) încetinită; retenție a PRF în calice și bazinet. Sumarul urinei: leucociturie 55-65 în câmpul de vedere, urocultura – *Escherichia Coli* – 10<sup>5</sup>.

**Concluzii.** CAKUT trebuie suspectat la copiii cu anomalii ale altor sisteme de organe și aberații cromozomiale, iar evaluarea clinico-paraclinică a asocierii mai multor malformații congenitale este esențială în gestionarea pacienților afectați, în acest sens intervenția precoce contribuind la prevenirea BCR.

© CIUNTU ANGELA, BERNIC JANA, GOLOBORODICO ANA, BĂLUȚEL  
TATIANA, BENIȘ SVETLANA, GAVRILUȚA VALERIU

## REFLUX VEZICO-URETERAL LA COPIL CU INFECȚII RECURENTE ALE TRACTULUI URINAR: PARTICULARITĂȚILE UNUI CAZ CLINIC

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

**Cuvinte-cheie:** reflux vezico-ureteral, infecția tractului urinar, boală cronică renală.

**Introducere.** Refluxul vezico-ureteral (RVU) prezintă un impact deosebit în dezvoltarea infecțiilor recurente ale tractului urinar, cu risc crescut de cicatrici renale și tendința de progresie către boala cronică renală (BCR) în stadiu terminal. Studii recente au raportat că screening-ul ecografic nu a detectat anomalii reno-urinare în 46-60% cazuri la pacienții cu RVU detectați prin cistografie micțională. Diagnosticul precoce și tratamentul RVU sunt momente cheie pentru a preveni afectarea funcției renale.

**Scopul lucrării.** Prezentarea unui caz clinic cu RVU bilateral la un pacient cu infecții recurente ale tractului urinar.

**Material și metode.** Datele anamnestice, clinico-paraclinice au fost preluate din fișa de observație a pacientului în vârstă de 3 ani, spitalizat în secția Nefrologie din cadrul IMSP IMșiC.

**Rezultate.** Examinarea complexă clinico-paraclinică prin ecografia sistemului urinar a relevat: rinichiul drept – 54x26mm, parenchimul drept – 9mm, rinichiul stâng

– 56x28 mm, parenchimul stâng – 9,5mm, ecogentitate medie, bazinetul drept – 2mm, stâng –3mm. Ecografia sistemului urinar în dinamică fără modificări patologice. Cistografia micțională a relevat reflux vezico-ureteral gr. II-III pe dreapta, gr. II pe stânga. A fost inițiat tratament antibacterian și chimioprofilaxia recidivelor infecțiilor urinare cu uroseptice. La cistografia de control se decelează persistența refluxului vezico-ureteral tip mixt pe dreapta gr. III. Sumarul urinei leucocite - 54-56 c/v, urocultura negativă.

**Concluzie.** Elucidarea factorilor de risc asociați cu reflux vezico-ureteral permite stabilirea unui diagnostic precoce și prevenirea afectării renale. Cistografia micțională reprezintă metoda standard utilizată în diagnosticul RVU. Profilaxia cu antibiotice continuă la copiii cu vârsta < 1 an și abordare selectivă la copiii mai mari, se va efectua în funcție de vârsta pacientului, severitatea RVU, recurența ITU, prezența disfuncției vezicii urinare și alte anomalii corticale renale.

© REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, NIKITINA IRINA<sup>3</sup>, EREMCIUC RODICA<sup>1,2</sup>, CRACEA ANGELA<sup>1</sup>,  
IACOMI VLADIMIR<sup>1</sup>, FOCA SILVIA<sup>2</sup>, BOGONOVSKI LIVIA<sup>1</sup>, GRIN OLESEA<sup>2</sup>, GAIDARJI OLGA<sup>1</sup>

## DEREGLĂRILE DE CREȘTERE LA COPII CU AFECȚIUNI CRONICE DUPĂ MODELUL ARTRITEI JUVENILE IDIOPATICE ÎN PRACTICA MEDICULUI PEDIATRU

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

<sup>2</sup>Clinica de reumatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup>Centrul național de cercetări medicale Almazov, Sankt Petersburg, Federația Rusă

**Cuvinte-cheie:** creșterea, pubertate, maladii cornice, artrita juvenilă idiopatică, management, copii.

**Introducere.** Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este una dintre cele mai răspândite boli cronice la copii. Întârzierea creșterii reprezintă complicație frecvent constatată la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. Se presupune a fi o relație strânsă între activitatea bolii și afectarea creșterii. Datele sunt insuficiente pentru a elucida rezistența hormonală periferică în procesul de creștere întârziată la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.

**Scopul lucrării** a fost de a descrie viteza creșterii, profilul hormonal central și periferic, precum și diferențele dintre subgrupurile de studiu la copiii cu artrită juvenilă idiopatică.

**Material și Metode.** Au fost incluși 90 de pacienți cu diagnostic de AJI. Evaluarea pacienților a inclus evaluarea inițială și urmărirea la 6, 12 și 18 luni. La momentul inițial au fost evaluate informații generale, caracteristicile AJI, parametrii de creștere și testele de laborator ale axelor hipotalamo-hipofizare-periferice.

**Rezultate.** Caracteristicile generale ale grupului au relevat vârsta medie de  $9,95 \pm 0,49$  ani, vârsta medie la debutul bolii  $4,31 \pm 0,46$  ani. 14,58% dintre pacienții incluși în studiu au prezentat o întârziere de creștere. În funcție de subtipul bolii s-a observat că copiii diagnosticați cu AJI cu debut sistemic sunt cei mai mici și cei mai afectați de tulburările de creștere. Analizele de laborator au relevat eliberare hormonală normală la nivel central, dar cu anomalii la controlul periferic. Nu a fost detectat nici un proces autoimun central. Toate testele pentru anticorpi anti-hipofizari au fost obținute ca fiind negative.

**Concluzii.** Copiii cu AJI pot dezvolta dereglări de creștere. Diagnosticul precoce și un bun control al activității bolii sunt esențiale la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, ceea ce ar putea preveni influența nefavorabilă a bolii asupra procesului de creștere. Creșterea liniară trebuie întotdeauna evaluată la fiecare examen medical: o întârziere pubertară, care poate determina și o întârziere a creșterii, poate fi recuperată la mulți pacienți la remisiunea bolii.



© REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, NIKITINA IRINA<sup>3</sup>, EREMCIUC RODICA<sup>1,2</sup>, CRACEA ANGELA<sup>1</sup>,  
IACOMI VLADIMIR<sup>1</sup>, FOCA SILVIA<sup>2</sup>, BOGONOVSCI LIVIA<sup>1</sup>, GRIN OLESEA<sup>2</sup>, GAIDARJI OLGA<sup>1</sup>

## GROWTH DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES FOLLOWING THE MODEL OF IDIOPATHIC JUVENILE ARTHRITIS IN PEDIATRICIAN PRACTICE

<sup>1</sup>*Pediatric department, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu” from Republic of Moldova*

<sup>2</sup>*Rheumatology clinic, Mother and Child Healthcare Institute, Republic of Moldova*

<sup>3</sup>*Almazov National Medical Research Centre, Sankt Petersburg, Russian Federation*

**Key-words:** growth, puberty, chronic disease, idiopathic juvenile arthritis, management, children.

**Background.** Juvenile idiopathic arthritis is one of the most common chronic diseases in children. Growth retardation is a common complication in children with idiopathic juvenile arthritis. It is thought to be closely related to disease activity and growth impairment. It is insufficient data to elucidate peripheral hormonal resistance in the process of delayed growth in children with chronic disease.

**Objective of the study** was to describe the growth velocity, the central and peripheral hormonal profile, as well as the differences between the study subgroups in children with juvenile idiopathic arthritis.

**Material and methods.** 90 patients with a diagnosis of JIA were included. Patients' evaluation included baseline assessment and follow up on 6, 12 and 18 months. At baseline were assessed general information, JIA characteristics (subtype, disease duration and disease activity), growth parameters and laboratory tests of hypothalamic-hypophyseal-peripheral axes.

**Results.** General characteristics of the group revealed the average age  $9.95 \pm 0.49$  years, the average age at disease onset  $4.31 \pm 0.46$  years. 14,58% from patients included in the study presented a growth delay. According to disease subtype, we observed that children diagnosed with systemic onset of JIA are the youngest one and, also, those more affected by growth impairment. Laboratory analysis revealed normal hormonal release at central level, but with abnormalities on peripheral control. No central autoimmune process was detected. All tests for anti-pituitary antibodies were obtained as negative one.

**Conclusions.** Children with juvenile idiopathic arthritis may develop growth disorders. Early diagnosis and good control of disease activity are essential in children with juvenile idiopathic arthritis, which could prevent the adverse effect of the disease on the growth process. Linear growth should be always evaluated at each medical examination: a pubertal delay, which can also determine a growth retardation, can be recovered in many patients upon the disease remission.

© HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, SACARĂ VICTORIA<sup>3</sup>, PALII INA<sup>1,2</sup>, SCIUCA SVETLANA<sup>1,2</sup>,  
SECU DOINA<sup>2</sup>, RODOMAN IULEA<sup>1,2</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>

## DISCUSSIONS ON THE NATIONAL CLINICAL PROTOCOL – DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

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

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

<sup>3</sup>*Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova*

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, child

**Introduction.** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a pathology included in the list of rare Orphanet diseases and has an incidence that varies in Europe from about 1 in 5,000 to 1 in 10,000 live males. In Romania, the incidence varies between 1 in 3300 and 1 in 6000 live male newborns, i.e. approximately 20-30 live male newborns with DMD annually. The incidence rate in the Canadian population was 1 in 3600 (or 27.8 per 100,000) live male newborns per year. The incidence rate in European countries varies from 10.71 (Italy), 17.69 (Estonia) to 18.8 (Denmark) per 100,000 live births per year.

**Objective of study.** Summary of results on the National Clinical Protocol of the Republic of Moldova.

**Material and methods.** The National Clinical Protocol was developed based on the summary of the studied bibliographic sources, which were taken from the online databases Medline, PubMed. They were studied using the keywords: dystrophy, muscular, Duchenne. 36 bibliographic sources were analyzed.

**Results.** From the studied bibliographic sources we outlined for users the diagnosis of the disease, the objectives of the protocol, definitions, epidemiological information, the level of primary, secondary, tertiary healthcare institutions, conduct algorithms (general algorithm for complete care of people with DMD, methods, techniques and care procedures), classification of the disease, risk factors, anamnesis, accusations, particularity of the physical

examination, the field of paraclinical examinations, algorithms of positive clinical diagnosis, prenatal, diagnosis of DMD, as well as the algorithm of neuro musculoskeletal management, osteoporosis management, orthopedic care and surgery, rehabilitation, preparation for surgical procedures, endocrine, pulmonary, cardiac, nutritional, swallowing and gastrointestinal management, the need to consult other specialists, the psychosocial care algorithm, as well as the approach to differential diagnosis, hospitalization criteria and treatment, palliative care, treatment. The protocol also contains various annexes detailing the examination methods, the guide for parents for DMD management and specifying the human and material resources needed to comply with the provisions of the protocol.

**Conclusions.** This protocol will increase the early detection and recognition of cases of DMD among children (suspected case, probably confirmed), improve the quality of care, clinical and paraclinical examination of children with this disease (suspected case, probably confirmed), improve the quality of examination, treatment and supervision of these children (confirmed case), reduction of the complication rate and lethality among children with DMD (confirmed case), improvement of disease prevention measures by prenatal testing and counseling of families at high risk for DMD.

© HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, CALCIU CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>,  
LUPUȘOR NADEJDA<sup>1</sup>, GRIU CORINA<sup>1</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>

## TULBURĂRI SPECIFICE DE DEZVOLTARE : MANIFESTĂRI LA COPII

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

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

<sup>3</sup>Centrul National de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

**Cuvinte cheie:** tulburări de dezvoltare, copii, diagnostic

**Introducere.** Tulburările specifice de dezvoltare (TSD) reprezintă o categorie de probleme ale sănătății mentale în care copiii au dificultăți în îndeplinirea sarcinilor timpurii de dezvoltare precum vorbirea, comunicarea, socializarea, achizițiile cognitive (gândirea și învățarea) și achizițiile motorii. Incidența TSD este în continuă creștere, cu repercusiuni severe de integrare a copiilor în societate și invalidizare la o vârstă tânără. Recunoașterea precoce a patologiilor de limită la copii reprezintă un scop important.

**Scopul studiului:** facilitarea procesului de diagnostic al TSD la copii prin aplicarea unor metode eficiente de examinare, pentru depistarea precoce a acestor pacienți și sporirea calității asistenței lor.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 2019-2021. Au fost evaluați 435 copii cu vârsta 2 – 4 ani suspecți pentru TSD. În procesul investigației s-a recurs la consultul neurologic (examenul neurologic Amiel Tison) și psihologic (scala de inteligență Stanford–Binet).

Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiu s-a realizat prin programul Quanto.

**Rezultate.** Din cei 435 copii 312 (71,7%) cazuri au fost depistați cu TSD, printre care menționăm: tulburări de limbaj și comunicare – 139 (44,6%) cazuri, tulburări motorii (tulburările de coordonare motorie) – 72 (23,1%) copii, tulburări de învățare – 36 (11,3%) copii, diverse tipuri de tulburări comportamentale - 49 (15,8%) copii, printre care și sindrom hiperkinetic – 12 (24,5%) copii, tulburări pervazive de dezvoltare – 11 (3,6%) copii, retard mental – 5 (1,6%) copii.

**Concluzii.** TSD se întâlnesc frecvent la copii. Printre cele mai frecvente TSD se depistează tulburările de limbaj și comunicare și cele motorii. Tulburările pervazive de dezvoltare au fost depistate mai rar. Prin diagnosticarea precoce a TSD putem contribui la un tratament timpuriu de corecție a tulburărilor prezente la copil și ameliorarea calității vieții și adaptării sociale a lor.

© HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, CALCHII CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>,  
LUPUȘOR NADEJDA<sup>1</sup>, GRIU CORINA<sup>1</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>

---

## THE SPECIFIC DEVELOPMENTAL DISORDERS: MANIFESTATIONS IN CHILDREN

**Keywords:** disorders, development, children, diagnosis

**Introduction.** Specific developmental disorders (STDs) are a category of mental health problems in which children have difficulty performing early developmental tasks such as speech, communication, socialization, cognitive acquisition (thinking and learning), and motor acquisition. The incidence of STDs is constantly increasing, with severe repercussions of integrating children into society and invalidating them at a young age. Early recognition of borderline pathologies in children is an important goal.

**Objective of the study:** to facilitate the diagnostic process of STDs in children by applying effective examination methods, for the early detection of these patients and to increase the quality of their care.

**Material and methods.** The study was conducted at the IMSP Mother and Child Institute, during the years 2019-2022. In the process of investigation, neurological (Amiel Tison neurological examination) and psychological (Stanford – Binet intelligence scale) were used. The

statistical processing of the data obtained in the study was performed through the Quanto program.

**Results.** Out of the 435 children, 312 (71.7%) cases were detected with STDs, among which we mention: language and communication disorders - 139 (44.6%) cases, motor disorders (motor coordination disorders) - 72 (23.1%), learning disorders - 36 (11.3%), various types of behavioral disorders - 49 (15.8%) including hyperkinetic syndrome - 12 (24.5%), pervasive developmental disorders - 11 (3.6%), mental retardation - 5 (1.6%).

**Conclusions.** STDs is common in children. Among the most common STDs are language and communication disorders and motor disorders. Pervasive developmental disorders have been reported less frequently. By early diagnosis of STDs we can contribute to an early treatment to correct the disorders present in the child and improve their quality of life and social adaptation.

© SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>, CĂLCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, GRÎU CORINA,  
FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, RACOVIȚĂ STELA<sup>1</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, GROPPA ST.<sup>1,3</sup>

## EXPRESIVITATEA PROTEINEI S-100B ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC NEONATAL ȘI PEDIATRIC

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

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

<sup>3</sup>Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

**Cuvinte-cheie:** biomarkeri, accident vascular cerebral ischemic, copii

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată de către specialiștii din domeniu. Conform unor studii, incidența AVCI este de 2-13/100000 copii, preponderent în perioada prenatală și în primele 28 de zile de viață, cu o frecvență de 1:4000 dintre nou-născuții vii.

**Scopul studiului:** studierea expresivității proteinei S-100B în AVCI neonatal și pediatric cu scop de ameliorare a diagnosticului timpuriu și apreciere a factorilor predictivi.

**Material și metode.** Pe perioada anilor 2017-2020 în Republica Moldova a fost realizat un studiu prospectiv pe un eșantion de 53 de copii diagnosticați cu AVCI. La cei 53 pacienți cu AVCI (lot de studiu, L.S.), în perioada acută a bolii, au fost apreciate nivelurile serice ale proteinei S-100B (prin metoda ELIZA). Ca valori de referință

au fost considerate nivelurile serice ale markerilor menționați mai sus, apreciați la 53 copii din lotul de control (L.C.).

**Rezultate.** Nivelul proteinei S-100B în faza acută a bolii este mai înaltă în L.S. decât în L.C.. Astfel, în lotul copiilor cu AVCI valoarea medie a proteinei S-100B este  $0,524 \pm 0,0850$  ng/ml cu valoarea maximală de 4,390 ng/ml, iar în lotul copiilor fără AVCI nivelul mediu al proteinei S-100B este  $0,120 \pm 0,0038$  ng/ml atingând valoarea maximală de 0,149 ng/ml, atestând diferență statistic semnificativă între loturi ( $F=9,330$ ,  $p<0,01$ ).

**Concluzii.** În perioada acută a AVCI la copii se observă creșterea nivelului seric al proteinei S-100B. Cercetarea experimentală și clinică a biomarkerilor promovează noi descoperiri în domeniul neurologiei pediatrice, pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul AVCI la copii.

© SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>, CĂLCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, GRÎU CORINA,  
FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, RACOVITĂ STELA<sup>1</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, GROPPA ST.<sup>1,3</sup>

## EXPRESSIVITY OF PROTEINE S-100B IN IN NEONATAL AND PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE

<sup>1</sup>*State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu",*

<sup>2</sup>*PHMI Institute of Mother and Child,*

<sup>3</sup>*National Epilepsy Center, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** biomarkers, ischemic stroke, children

**Introduction.** Ischemic stroke (IS) is a rare disease in children and adolescents, often underestimated by specialists in the field. According to some studies, the incidence of IS is 2-13/100,000 children, mainly in the prenatal period and in the first 28 days of life, with a frequency of 1:4000 of live births.

**Objective of study:** assessment of proteine S-100B in IS in children to determine its role in early diagnosis and predictive factors of the disease.

**Material and methods.** In 2017–2020 in the Republic of Moldova was carried out a prospective study on a sample of 53 children with IS (study sample, SS), investigated by ELISA in the acute phase of the process determining the serum levels of protein S-100B. At the same time, this marker was appreciated in 53 children (control sample, CS).

**Results.** The level of S-100B protein in the acute phase of the disease is higher in the SS than in the CS. Thus, in the group of children with stroke the average value of S-100B protein is  $0.524 \pm 0.0850$  ng/ml with a maximum value of 4.390 ng/ml, and in the group of children without stroke the average level of S-100B proteine is  $0.120 \pm 0.0038$  ng/ml reaching the maximum value of 0.149 ng/ml, attesting to a statistically significant difference between batches ( $F=9.330$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusions.** During the acute period of stroke in children, an increase in the serum level of the S-100B protein is observed. Experimental and clinical research on biomarkers promotes new discoveries in this field, to improve the diagnosis and treatment of IS in children.

## CLINICAL IMPACT OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLIS AND RELATIONSHIP WITH PEDIATRIC CARDIOMIOPATHIES

<sup>1</sup>State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu",

<sup>2</sup>PHMI Institute of Mother and Child

**Keywords:** ventricular extrasystole, cardiomyopathy, child

**Introduction.** Rare monomorphic ventricular extrasystoles (EVs) are common arrhythmias in children: about 20% in newborns and up to 35% in adolescents. They are often benign and do not require specific treatment. Although frequent, multifocal, and complex EVs are rare in children, the clinical impact is important because they may be associated with various cardiomyopathies (CMPs), including hereditary CMPs with an increased risk of sudden cardiac premature death.

**Objective of study.** Clinical-echocardiographic evaluation of ventricular extrasystoles in school-age children.

**Material and methods.** A descriptive analytical clinical study was performed, which included children of both sexes, of school age (7-18 years), hospitalized consecutively in the pediatric cardiology department of the Mother and Child Institute for 3 years (2019-2021). The diagnosis was confirmed by clinical, electrocardiographic (standard 12-lead EKG, Holter EKG) and echocardiography (EchoCG).

**Results and discussions.** The general study group included 55 patients, with a mean age of  $13.36 \pm 3.7$  years, with a predominance of boys (62%). Most children (50 ptc, 91%) had a normal structural heart (group I), 5 patients presenting with various congenital heart diseases (group II). Analysis of the EKG pathways of patients in group I confirmed the presence of multifocal EVs, common or associated with other arrhythmias in 32% (16 ptc) of cases. EchoCG detected in 6 patients (12%) the presence of CMP criteria, manifested by systolic dysfunction of the left (LV) or right ventricle (RV) and increased

LV or RV cavity (LVEDD, LVESD, and  $RVD \geq 2DS$ ), including 2 patients confirmed with dilated cardiomyopathy and 1 patient being confirmed with arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. The treatment algorithm included combined cardiac medication, where beta-blockers were prevalent (in 83.9% of patients). The analysis of the data of repeated evaluation (9 children, group I) found in 3 (33.3%) patients the disappearance of EV and the decrease in the frequency of arrhythmic events in 2 patients, respectively. Systolic function of the LV improved in some children, but without significant differences in mean values in group I (EF  $59.3 \pm 8.1$  vs  $64.4 \pm 11.2\%$ , FS  $32.1 \pm 5.4\%$  vs.  $36.1 \pm 4.3\%$ ,  $p > 0.05$ ). At the same time, the mean values of LV cavity size and cardiac function in the CMP group did not change, except for LVEDD, which experienced an upward trend (negative dynamics) over the follow-up period (DTDVS  $44.8 \pm 3.3$  mm vs.  $45.4 \pm 4.2$  mm). These findings indicate the need for additional imaging and genetic investigations to elucidate the genetic etiology and phenotype of CMP in this group, as well as to estimate the risk of sudden cardiac death.

**Conclusions.** Frequent ventricular extrasystoles, multifocal or associated with other arrhythmias may associate hereditary or secondary CMP (12%), which require additional imaging and genetic investigations to elucidate the etiology and clinical phenotype, which conditions the personalized treatment and prevention of premature cardiac mortality.

## MANIFESTĂRI GASTRO-INTESTINALE ÎN FIBROZA CHISTICĂ LA COPIL

*Departamentul Medicina Mamei și Copilului  
UMF “Grigore T. Popa”, Iași, România*

**Cuvinte-cheie:** fibroza chistică, manifestări gastro-intestinale, copil.

Fibroza chistică (FC) este mai bine cunoscută pentru manifestările sale pulmonare, dar, adesea, acești bolnavi prezintă și probleme intestinale deoarece proteina CFTR este bine exprimată de-a lungul întregului intestin. Axa intestin-plămân joacă un rol important în evoluția bolnavilor cu FC întrucât tractul digestiv al acestor bolnavi se colonizează cu microorganisme de la nivel oral și respirator prin înghițirea sputei. Manifestările gastro-intestinale și hepato-biliare sunt variate, incluzând afectarea pancreasului exocrin, ileusul meconial, sindromul de obstrucție intestinală distală, constipația, boala hepatică, suprapopularea bacteriană, inflamația intestinală, toate aceste manifestări afectând calitatea vieții și evoluția pe termen lung. Disbioza este rezultatul alterării microbiomului în ce privește densitatea și diversitatea celulară, a acțiunii antibioticelor, a alterării mediului luminal și a fiziologiei intestinului subțire, a acumulării de mucus și mucine, având impact atât asupra manifestărilor intestinale, cât și a celor extraintestinale. Afectarea peristaltismului, a proteinelor antibacteriene, a acidului gastric, fluidelor intestinale și valvei ileo-cecale determină suprapopulare bacteriană (o formă de disbioză intestinală) în intestinul subțire care poate progresa spre distensie abdominală, flatulență, steatoree, scădere ponderală, diaree și anemie macrocitară. În FC, motilitatea gastrică poate fi influențată de secreția gastrică totală scăzută ceea ce crește vâscozitatea și concentrația electroliților. Durerea abdominală viscerală (insidoasă, sub formă de crampe, însoțită de

tulburări autonome ca grețuri, transpirații, înroșirea feței) sau parietală (intensă, bine localizată) este un simptom frecvent întâlnit la copiii cu FC. În FC, malabsorbția este severă și debutează precoce. Cauzele sunt multifactoriale, fiind reprezentate de disfuncția pancreasului endocrin și ficatului, afectarea metabolismului acizilor biliari și a proceselor de resorbție intestinală. Însă, principala cauză a malabsorbției este reprezentată de deficitul de enzime pancreatice. Ileusul meconial este prezent la 10-20% dintre bolnavii cu FC și este cea mai precoce manifestare gastro-intestinală. 3.5% dintre bolnavii cu FC prezintă prolaps rectal, iar 3.6% dintre cei cu prolaps prezintă FC. Sindromul de obstrucție intestinală distală este o complicație a FC care reprezintă o importantă cauză de morbiditate. Este rezultatul acumulării materiilor fecale vâscoase în intestin care se amestecă cu mucusul vâscos, gros, aderând la peretele intestinal, în special în ileusul terminal și cec. Boala celiacă are o prevalență de 2-3 ori mai mare în rândul bolnavilor cu FC decât în populația generală. Combinarea distrucției și secrețiile alterate în pancreas pot determina insuficiență pancreatică. Odată cu creșterea speranței de viață, boala hepatică din FC a devenit a treia cauză de morbiditate și mortalitate la acești bolnavi. Mecanismele bolii hepatice nu sunt bine cunoscute, dar unele mutații ale genei CFTR cum ar fi F508del homozigot cresc riscul de apariție și severitate a acesteia.



## GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

*Department Mother and Child Medicine  
“Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania*

**Key words:** cystic fibrosis, gastro-intestinal manifestations, child.

Cystic fibrosis (CF) is better known for its pulmonary manifestations, but often these patients also have intestinal problems because the CFTR protein is well expressed throughout the intestine. The gut-lung axis plays an important role in the evolution of patients with CF, since the digestive tract of these patients is colonized with microorganisms from the oral and respiratory levels by swallowing sputum. Gastro-intestinal and hepato-biliary manifestations are varied, including damage to the exocrine pancreas, meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, constipation, liver disease, bacterial overpopulation, intestinal inflammation, all these manifestations affecting the quality of life and long-term evolution. Dysbiosis is the result of the alteration of the microbiome in terms of cell density and diversity, the action of antibiotics, the alteration of the luminal environment and the physiology of the small intestine and the accumulation of mucus and mucins, having an impact on both intestinal and extraintestinal manifestations. Impairment of peristalsis, antibacterial proteins, gastric acid, intestinal fluids, and the ileocecal valve causes bacterial overpopulation (a form of intestinal dysbiosis) in the small intestine that can progress to abdominal distension, flatulence, steatorrhea, weight loss, diarrhea, and macrocytic anemia. In CF, gastric motility can be influenced by decreased total gastric secretion, which increases viscosity and electrolyte concentration. Visceral abdominal pain (insidious, in the form of cramps, accompanied by autonomic

disturbances such as nausea, sweating, facial flushing) or parietal (intense, well-localized) abdominal pain is a frequently encountered symptom in children with CF. In CF, malabsorption is severe and begins early. The causes are multifactorial, being represented by the dysfunction of the endocrine pancreas and the liver, the impairment of bile acid metabolism and intestinal resorption processes. However, the main cause of malabsorption is represented by the deficiency of pancreatic enzymes. Meconium ileus is present in 10-20% of CF patients and is the earliest gastrointestinal manifestation. 3.5% of patients with CF have rectal prolapse, and 3.6% of those with prolapse have CF. Distal intestinal obstruction syndrome is a complication of CF that represents an important cause of morbidity. It is the result of the accumulation of viscous faecal matter in the intestine that mixes with the thick, viscous mucus adhering to the intestinal wall, especially in terminal ileus and cecum. Celiac disease has a prevalence 2-3 times higher among CF patients than in the general population. The combination of destruction and altered secretions in the pancreas can cause pancreatic insufficiency. Along with the increase in life expectancy, liver disease in CF has become the third cause of morbidity and mortality in these patients. The mechanisms of liver disease are not well known, but some mutations of the CFTR gene such as homozygous F508del increase the risk of occurrence and its severity.

## TROMBOZA CEREBRALĂ – COMPLICAȚIE POSIBILĂ A INFECȚIEI SARS-COV-2 LA ADOLESCENT

<sup>1</sup>*Sectia de Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași*

<sup>2</sup>*Laboratorul de Radiologie și Imagistică Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași*

<sup>3</sup>*Student, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

**Cuvinte cheie:** infecție SARS-CoV-2, adolescent, tromboză cerebrală.

Independent de febră, manifestări digestive și respiratorii, care sunt comune infecției SARS-CoV-2, probleme ca migrena, epilepsia, mialgiile și tromboza cerebrală pot să facă parte din tabloul clinic al bolii Covid-19. Autorii prezintă cazul unei adolescente care, de la debutul infecției SARS-CoV-2, a acuzat hemicranie dreaptă intermitentă, care a devenit persistentă, asociindu-se cu senzație de greață și vărsături din a 5-a zi de carantină. În a 9-a zi de la debut se internează și este explorată neuroimagic,

evidențiindu-se tromboză venoasă cerebrală extinsă cu interesarea sinusului sigmoid drept transvers bilateral, confluența sinusurilor transverse și venei jugulare interne drepte. Sub tratament anticoagulant și simptomatic, evoluția a fost favorabilă. Analizele de laborator au exclus o altă cauză etiologică a trombozei venoase cerebrale, astfel autorii consideră că tromboza cerebrală reprezintă o complicație posibilă a infecției SARS-CoV-2 la adolescenți.

## CEREBRAL THROMBOSIS – POSSIBLE COMPLICATION OF SARS-COV-2 INFECTION IN ADOLESCENTS

<sup>1</sup>*Paediatric Neurology Dept., 'St Maria' Clinical Emergency Paediatric Hospital, Iași*

<sup>2</sup>*Radiology and Medical Imaging Laboratory, 'St Maria' Clinical Emergency Paediatric Hospital, Iași*

<sup>3</sup>*Student, 'Gr. T. Popa' University of Medicine and Pharmacy, Iași*

**Keywords:** SARS-CoV-2 infection, adolescent, cerebral thrombosis.

Irrespective of the fever, digestive and respiratory manifestations, which are common for SARS-CoV-2 infection, issues such as migraine, epilepsy, myalgia and cerebral thrombosis may add up to the clinical picture of Covid-19 disease. The authors present the case of a female adolescent who had accused intermittent right hemicrania since the debut of SARS-CoV-2 infection, which had become persistent, in association with nausea and vomiting since the fifth day of quarantine. She was hospitalized in the ninth day since the debut and underwent neuroimaging.

This indicated extended cerebral venous thrombosis concerning the transverse sigmoid sinus bilaterally, the confluence of the transverse sinuses and right internal jugular vein. The evolution was favorable under anticoagulant and symptomatic treatment. The lab results excluded any other aethiological causes of the cerebral venous thrombosis. Therefore, the authors consider that cerebral thrombosis represents a possible complication of SARS-CoV-2 infection in adolescents.

