

## ARTICOLE ORIGINALE

Revenco Ninel, Eremciuc Rodica,  
Cracea Angela, Gaidarji Olga,  
Nedealcova Elena

TESTE FUNCȚIONALE TIROIDIENE LA  
COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Lilia Bichir-Thoreac, Nelea  
Mătrăgună, Svetlana Cojocari

PARTICULARITĂȚI DE AFECTARE A  
ENDOTELIULUI ÎN HIPERTENSIUNEA  
ARTERIALĂ LA COPIII CU EXCES  
PONDERAL ȘI ISTORIC DE BOLI  
CARDIOVASCULARE

Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia,  
Sprîncean Mariana, Marga Semion,  
Feghiu Ludmila, Lupușor Nadejda,  
Grîu Corina, Cuzneț Ludmila, Mihai-  
Leonida Neamțu, Revenco Ninel

ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ  
ȘI SCLEROZA MULTIPLĂ LA COPII:  
EVOLUȚIE ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA DE PEDIATRIE  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

## CONFERINȚA NAȚIONALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ: BIENALA CHIȘINĂU-SIBIU, EDIȚIA A VI-A: „TRANZIȚIA COPILULUI CU MALADII CRONICE LA VIAȚA DE ADULT”

NATIONAL CONFERENCE WITH  
INTERNATIONAL PARTICIPATION:  
CHISINAU-SIBIU BIENNALE,  
6TH EDITION:  
“THE TRANSITION OF CHILDREN WITH  
CHRONIC DISEASES TO ADULT LIFE”



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

Ediția a VI-a • Chișinău, 2023

CONFERINȚA NAȚIONALĂ CU  
PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ:  
BIENALA CHIȘINĂU-SIBIU, EDIȚIA A VI-A

NATIONAL CONFERENCE WITH  
INTERNATIONAL PARTICIPATION:  
CHISINAU-SIBIU BIENNALE, 6TH EDITION

„TRANZIȚIA COPILULUI CU MALADII  
CRONICE LA VIAȚA DE ADULT”

“THE TRANSITION OF CHILDREN WITH  
CHRONIC DISEASES TO ADULT LIFE”

26-27 MAI 2023

EDIȚIE ONLINE

## CUPRINS

## CONTENTS

### ARTICOLE ORIGINALE

### ORIGINAL ARTICLES

Revenco Ninel, Eremciuc Rodica,  
Cracea Angela, Gaidarji Olga, Nedalcova Elena  
TESTE FUNCȚIONALE TIROIDIENE LA COPIII  
CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

6

Revenco Ninel, Eremciuc Rodica,  
Cracea Angela, Gaidarji Olga, Nedalcova Elena  
FUNCTIONAL THYROID TESTS IN CHILDREN  
WITH IDIOPATHIC JUVENILE ARTHRITIS

Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari  
PARTICULARITĂȚI DE AFECTARE A  
ENDOTELIULUI ÎN HIPERTENSIUNEA  
ARTERIALĂ LA COPIII CU EXCES PONDERAL  
ȘI ISTORIC DE BOLI CARDIOVASCULARE

14

Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Matraguna, Svetlana Cojocari  
PECULARITIES OF AFECTION OF THE  
ENDOTHELIUM IN ARTERIAL HYPERTENSION  
IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND  
HISTORY OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia,  
Sprincean Mariana, Marga Semion, Feghiu Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuzneț Ludmila,  
Mihai-Leonida Neamțu, Revenco Ninel  
ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ ȘI  
SCLEROZA MULTIPLĂ LA COPII: EVOLUȚIE  
ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC

22

Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia,  
Sprincean Mariana, Marga Semion, Feghiu Ludmila,  
Lupusor Nadejda, Grîu Corina, Cuznet Ludmila,  
Mihai-Leonida Neamtu, Revenco Ninel  
ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS  
AND MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN:  
EVOLUTION AND PROGNOSTIC FACTORS

Alexandru Voloc, Joel Fleury Djoba Siawaya  
EVOLUȚIA MALARIEI LA UNII COPII ÎN TIMPUL  
COVID-19 DIN AFRICA ECUATORIALĂ

29

Alexandru Voloc, Joel Fleury Djoba Siawaya  
THE EVOLUTION OF MALARIA IN SOME CHILDREN  
DURING THE COVID-19 FROM ECUATORIAL AFRICA

### REVIU DE LITERATURĂ

### REVIEW OF THE LITERATURE

Călcii Cornelia, Hadjiu Svetlana,  
Sprincean Mariana, Feghiu Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Revenco Ninel, Groppa Stanislav  
BIOMARKERII IMUNOENZIMATICI ÎN  
STATUSUL EPILEPTIC LA COPII

42

Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana,  
Sprincean Mariana, Feghiu Ludmila,  
Lupusor Nadejda, Revenco Ninel, Groppa Stanislav  
IMMUNOENZYMATIC BIOMARKERS IN  
STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN

Ciuntu Angela, Revenco Ninel,  
Băluțel Tatiana, Bernic Jana  
BIOMARKERII LEZIUNII RENALE ACUTE  
LA COPIII CU SINDROM NEFROTIC

48

Ciuntu Angela, Revenco Ninel,  
Balutel Tatiana, Bernic Jana  
BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN  
CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Eșanu Veronica, Eșanu Valeriu, Pîrțu Lucia, Palii Ina  
IMPORTANȚA IDENTIFICĂRII, DIAGNOSTICUL  
ȘI TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI  
FAMILIALE HETEROZIGOTE ÎN RÂNDUL  
POPULAȚIEI PEDIATRICE

53

Esanu Veronica, Esanu Valeriu, Pirtu Lucia, Palii Ina  
THE IMPORTANCE OF IDENTIFYING, DIAGNOSIS,  
AND TREATMENT OF HETEROZYGOUS FAMILIAL  
HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN

**Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Feghiu Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuzneț Ludmila,  
Tihai Olga, Racoviță Stela, Călcâi Cornelia, Revenco Ninel**  
TULBURĂRILE DIN SPECTRU AUTIST  
ÎN BOLILE GENETICE

58

**Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Feghiu Ludmila,  
Lupușor Nadejda, Grîu Corina, Cuzneț Ludmila,  
Tihai Olga, Racovița Stela, Călcâi Cornelia, Revenco Ninel**  
AUTISM SPECTRUM DISORDERS  
IN GENETIC DISEASES

---

CAZ CLINIC

CLINICAL CASE

---

**Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**  
OBEZITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR  
LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

63

**Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**  
OBESITY AND CARDIOVASCULAR RISK  
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

---

REZUMATE

67

ABSTRACTS

---

**Comitetul organizatoric:**

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

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

Membri: Șef Lucrări Dr. **Luminița Dobrotă**, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

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

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

**Comitetul științific:**

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

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

Membri: Dr. **Ioana Mătăcuța-Bogdan**, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

Conf. **Nelea Mătrăgună**, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

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

**Moderatori:**

**26.05.2023**

1. Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Șefa Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

2. Hadjiu Svetlana, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

3. Mătrăgună Nelea, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Municipal de Copii “Valentin Ignatenco”

**27.05.2023**

1. Ciuntu Angela, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

2. Cîrstea Olga, dr. șt. med., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

---

#### COMITETUL ORGANIZATORIC:

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

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

**Membri:** Șef Lucrări Dr. Luminița Dobrotă, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

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

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

#### COMITETUL ȘTIINȚIFIC:

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

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

**Membri:** Dr. Ioana Mătăcuța-Bogdan, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

Conf. Nelea Mătrăgună, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

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

---

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

**„Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult”, conferință națională (6 ; 2023 ; Chișinău ; Sibiu).**

Conferința națională cu participare internațională: Bienala Chișinău-Sibiu, Ediția a 6-a „Tranziția copilului cu maladii cronice la viața de adult” = National conference with international participation: Chisinau-Sibiu biennale, 6th edition „The transition of children with chronic diseases to adult life”, 26-27 mai 2023 : ediție online : articole originale / comitetul organizatoric: Ninel Revenco (președinte) [et al.] ; comitetul științific: Svetlana Hadjiu (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2023 (Taicom (Ridgeone Group)). – 89 p. : fig., tab. color.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

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

– Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-290-2 (PDF).

616-053.2(082)

T 81



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL  
Comanda Nr. 28/0623  
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111  
taicom@taicom.md | www.taicom.md  
022-227-368 | 067-713-082

### Agenda

#### Conferinței naționale cu participare internațională

#### Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a VI-a

#### „TRANZIȚIA COPILULUI CU MALADII CRONICE LA VIAȚA DE ADULT”

organizată de Societatea de Pediatrie din Republica Moldova de comun cu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (România)

26-27 mai 2023

Ediție online

Ziua I	26 Mai 2023
Ora	Tematica și raportul
12:30 – 12:50	<b>Înregistrarea participanților</b>
12:50 – 13:00	Cuvânt de salut Prof. Ninel Revenco, Șefa Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova Prof. Mihai-Leonida Neamțu, Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (România)
13:00 – 13:20	Metaforizarea terminologică în practica medicală <u>Dobrota Luminița, dr. șt. med., șef lucrări (România)</u> Mătăcuța-Bogdan Ioana, dr. șt. med., asistent universitar (România) Berghea-Neamțu Cristian, dr. șt. med., asistent universitar (România)
13:20 – 13:40	Encefalomielite acută diseminată și scleroza multiplă la copii: evoluție și factori de prognostic <u>Hadjiu Svetlana, dr. hab. șt. med., profesor universitar</u> Neamțu Mihai-Leonida, dr. șt. med., profesor universitar (România)
13:40 – 14:00	Tulburările din spectru autist în bolile genetice <u>Sprincean Mariana, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar</u> Mătăcuța-Bogdan Ioana, dr. șt. med., asistent universitar (România)
14:00 – 14:20	Biomarkerii imunoenzimatici în statusul epileptic la copii <u>Călcii Cornelia, dr. șt. med., conferențiar universitar</u> Dobrota Luminița, dr. șt. med., șef lucrări (România)
14:20 – 14:40	Fibroza chistică de la copil la adult Mătăcuța-Bogdan Ioana, dr. șt. med., asistent universitar (România)
14:40 – 15:00	Teste funcționale tiroidiene la copiii cu artrită juvenilă idiopatică <u>Eremciuc Rodica, asistent universitar</u> Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., profesor universitar Cracea Angela, dr. șt. med., conferențiar universitar Neamțu Mihai-Leonida, dr. șt. med., profesor universitar (România)
15:00 – 15:20	Pauză
15:20 – 15:40	Obezitatea și riscul cardiovascular la copii și adolescenți Romanciuc Lilia, dr. șt. med., conferențiar universitar
15:40 – 16:00	Particularitățile de afectare a endoteliului în hipertensiunea arterială la copiii cu exces ponderal și istoric de boli cardiovasculare Bichir-Thoreac Lilia, dr. șt. med., asistent universitar Mătrăgună Nelea, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător
16:00 – 16:20	Biomarkerii leziunii renale acute la copiii cu sindrom nefrotic Ciuntu Angela, dr. hab. șt. med., profesor universitar

16:20 – 16:40	Exantemele virale în practica pediatrică Voloc Alexandru, dr. hab. șt. med., profesor universitar
16:40 – 17:00	Calitatea vieții copiilor marcați de migrația parentală de muncă Gorbunov Galina, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar
17:00 – 17:30	Discuții. Închiderea primei zile a conferinței

<b>Ziua II</b>	<b>27 Mai 2023</b>
Ora	Tematica și raportul
9:30 – 10:00	<b>Înregistrarea participanților</b>
10:00 – 10:10	Sistemul nervos vegetativ în reglarea cardiacă la copiii cu artrită juvenilă idiopatică Bogonovschi Livia, asistent universitar
10:10 – 10:20	Prevalența intoleranței la metotrexat în diferite forme ale artritei juvenile idiopatice Iacomî Vladimir, asistent universitar
10:20 – 10:30	Cunoștințele și atitudinea părinților cu privire la utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor acute ale cailor respiratorii superioare la copii Bujor Dina, asistent universitar
10:30 – 10:40	Tulburările de somn la copii cu patologii neurologice Lupușor Nadejda, doctorand
10:40 – 10:50	Particularități clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copii Feghiu Ludmila, asistent universitar
10:50 – 11:00	Sindromul Doose: modificări clinico-electroencefalografice Calistru Iulia, doctorand
11:00 – 11:10	Convulsiile la copiii cu infecția SARS-CoV-2 Capestru Elena, doctorand
11:10 – 11:20	Modificările clinico-electroencefalografice evolutive în sindromul Dravet Constantin Olga, doctorand
11:20 – 11:30	Probleme neurologice asociate la copii cu tumori cerebelare operate Grîu Corina, doctorand
11:30 – 11:40	Sindromul West: modificări encefalografice predictive sugestive pentru encefalopatiile epileptice Istratuc Irina, doctorand
11:40 – 11:50	Rezistența antimicrobiană în infecția de tract urinar la copii Bociarova Ludmila, doctorand
11:50 – 12:00	Rezultatul respirator la nou-născuții prematuri de la mame testate SARS-COV-2 pozitiv Moraru Olga, doctorand
12:00 – 12:10	Stenozarea traheei asociată cu malformații cardio-vasculare la sugar cu pneumonie complicată Mîndru Elena, doctorand
12:10 – 12:20	Studiul retrospectiv al manifestărilor oculare în artrita juvenilă idiopatică Nedealcova Elena, doctorand
12:20 – 13:00	Închiderea conferinței

## TESTE FUNCȚIONALE TIROIDIENE LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

<sup>2</sup> *Secția de Reumatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

### SUMMARY

#### FUNCTIONAL THYROID TESTS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC JUVENILE ARTHRITIS

**Key-words:** juvenile idiopathic arthritis, thyroid tests, children

*Background.* Little is known about the association between juvenile idiopathic arthritis and thyroid dysfunction or autoimmune thyroid disease itself. Previous studies have reported a prevalence of autoimmune thyroid disease (subclinical) in JIA ranging from 1 to 44%. *Aim.* The aim of this study was to analyze thyroid hormonal profile in dependence of juvenile idiopathic arthritis characteristics in children. *Material and methods.* 97 patients with a diagnosis of JIA according to the criteria of International League of Associations for Rheumatology were included. Patients' evaluation included baseline assessment and follow up on 6, 12 and 18 months. Patients with any other chronic conditions were excluded from the study. The study was approved by the Ethic committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” from the Republic of Moldova. *Results and discussion.* The general characteristics of the group revealed the average age of 10.66 years  $\pm$  4.53 years, the average age at the onset of the disease 6.73 years  $\pm$  4.08 years, the duration of the disease in the general study group was 3.96 years  $\pm$  3,91 years old. According to the ILAR classification, the most frequent subtype of onset of JIA in the general study group was the oligoarticular form in 44.33% of cases, followed by the seronegative polyarticular form in 36.08% of cases, and the systemic onset of JIA was diagnosed in 12.37% cases. Depending on the disease subtype, the mean value of TSH is higher in the JIAo subgroup with values of 2.64 $\pm$ 0.18 $\mu$ IU/ml compared to the values in sJIA and pJIA, respectively. When applying unifactorial ANOVA analysis, significant statistical differences were found between AJIs vs AJIo subjects -  $p < 0.05$ , and between AJIo vs AJIp subjects -  $p < 0.01$ . Statistical differences between JIAs vs JIAp subjects were not found. Our results are similar to similar studies in the literature that children with JIA are at risk of developing thyroid dysfunction. *Conclusion.* Children with juvenile idiopathic arthritis may develop thyroid dysfunction. Screening of autoimmune thyroid pathology, through laboratory tests, but also ultrasonographic evaluation is necessary to be applied to children with JIA.

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** Artrita idiopatică juvenilă, teste tiroidiene, copii

*Introducere.* Se cunosc puține date despre asocierea dintre artrita idiopatică juvenilă și disfuncția tiroidei sau, însăși, boala tiroidiană autoimună. Studiile anterioare au raportat o prevalență al bolii tiroidiene autoimune (subclinic) în AJI variind de la 1 la 44%. *Scopul* acestui studiu a fost de a analiza testele funcționale tiroidiene în dependență de caracteristicile artritei idiopatice juvenile la copii. *Material și metode.* Au fost incluși 97 de pacienți cu diagnostic de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Evaluarea pacienților a inclus evaluarea inițială și urmărirea la 6, 12 și 18 luni. Pacienții cu orice alte afecțiuni cronice au fost excluși din studiu. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. *Rezultate și discuții.* Caracteristicile generale ale lotului au relevat vârsta medie de 10,66 ani  $\pm$  4,53 ani, vârsta medie la debutul bolii 6,73 ani  $\pm$  4,08 ani, durata bolii în lotul general de studiu a fost de 3,96 ani  $\pm$  3,91 ani. Conform clasificării ILAR, cel mai frecvent subtip de debut al AJI în lotul general de studiu a fost constatată forma oligoarticulară în 44,33% cazuri, urmată de forma poliarticulară seronegativă în 36,08% cazuri, iar debutul sistemic al AJI a fost diagnosticat în 12,37% cazuri. În funcție de subtipul bolii, valoarea medie a TSH este mai mare în sublotul AJIo cu valori de 2,64 $\pm$ 0,18 $\mu$ IU/ml față de valorile în AJIs și, respectiv, AJIp. La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA, au

fost constatate diferențe statistice semnificative între subiecții AJIs vs AJIo –  $p < 0,05$ , iar între subiecții AJIo vs AJIp –  $p < 0,01$ . Diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIp nu au fost constatate. Rezultatele noastre sunt similare studiilor analoge din literatură precum că există riscul la copiii cu AJI de a dezvolta disfuncție tiroidiană. *Concluzii.* Copiii cu artrită idiopatică juvenilă pot dezvolta disfuncție tiroidiană. Screening al patologiei autoimune tiroidiene, prin teste de laborator, dar și evaluare ultrasonografică este necesar a fi aplicat la copii cu AJI.

## РЕЗЮМЕ

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, тиреоидные тесты, дети

*Введение.* Мало что известно о связи между ювенильным идиопатическим артритом и дисфункцией щитовидной железы или самим аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. Предыдущие исследования сообщали о распространенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (субклинических) при ЮИА в диапазоне от 1 до 44%. *Цель исследования.* Целью данного исследования было изучение гормонального фона щитовидной железы в зависимости от особенностей ювенильного идиопатического артрита у детей. *Материал и методы.* В исследование включено 97 пациентов с диагнозом ЮИА по критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций. Оценка пациентов включала исходную оценку и последующее наблюдение через 6, 12 и 18 месяцев. Пациенты с любыми другими хроническими заболеваниями были исключены из исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану из Республики Молдова. *Результаты и обсуждения.* Общая характеристика группы выявила средний возраст 10,66 года  $\pm$  4,53 года, средний возраст начала заболевания 6,73 года  $\pm$  4,08 года, длительность заболевания в общей исследуемой группе составила 3,96 года  $\pm$  3,91 года. старый. Согласно классификации ILAR, наиболее частым подтипом дебюта ЮИА в основной группе исследования была олигоартикулярная форма в 44,33% случаев, серонегативная полиартикулярная форма — в 36,08% случаев, а системное начало ЮИА диагностировано у 12,37% случаев. В зависимости от подтипа заболевания среднее значение ТТГ выше в подгруппе ЮИАо со значениями 2,64 $\pm$ 0,18 мкМЕ/мл по сравнению со значениями при сЮИА и пЮИА соответственно. При применении однофакторного ANOVA-анализа были обнаружены значимые статистические различия между субъектами AJI и AJIo -  $p < 0,05$ , а также между субъектами AJIo и AJIp -  $p < 0,01$ . Статистических различий между субъектами с ЮИА и ЮИАп обнаружено не было. Наши результаты аналогичны аналогичным исследованиям в литературе о том, что дети с ЮИА подвержены риску развития дисфункции щитовидной железы. *Заключение.* У детей с ювенильным идиопатическим артритом может развиваться дисфункция щитовидной железы. Детям с ЮИА необходимо проводить скрининг аутоиммунной патологии щитовидной железы с помощью лабораторных тестов, а также ультразвуковое исследование.

**Introducere.** Prezența hormonilor tiroidieni în timpul creșterii liniare al organismului uman și maturizării scheletice este bine stabilită și este recunoscută de 125 de ani. [1]

Se cunosc puține date despre asocierea dintre artrita idiopatică juvenilă și disfuncția tiroidei sau, însăși, boala tiroidiană autoimună. Studiile anterioare au raportat o prevalență al bolii tiroidiene autoimune (subclinic) în AJI variind de la 1 la 44%. [8] Conform datelor din literatură în legătură cu asocierea dintre AJI și tiroidita autoimună, se cunoaște că există o preponderență feminină puternică, cu un raport fete-băieți (F/B) care variază între studii între 2:1 și 9,7:1. Această predominanță feminină este mai puțin pronunțată la copiii prepubertali (raportul F/B:

1,6), sugerând influența hormonilor sexuali în dezvoltarea tiroiditei autoimune. [2]

Studiile care se concentrează în primul rând pe boala tiroidiană autoimună în AJI sunt rare și majoritatea includ nu numai formele simptomatice, cât și cele subclinice. Multe studii nu au putere statistică din cauza numărului mic, a designului transversal sau a urmării insuficiente. În plus, niciun studiu nu a stabilit încă variabile predictoare independente pentru boala tiroidiană autoimună în AJI.[8]

Hormonii tiroidieni reglează procesele fiziologice, precum ar fi creșterea scheletului, maturizarea sistemul nervos central, ritmul cardiac și contractilitatea și chelțuile energetice. [4] Îndeosebi, hormonii tiroidieni sunt



esențiali pentru progresia coordonată a endocondralo-sificării, acționând pentru a stimula genele care controlează maturarea condrocitelor și sinteza, mineralizarea și degradarea matricei cartilajului. [1]

Disfuncția tiroidiană include în principal hipertiroidismul, hipotiroidismul, hipertiroidismul subclinic și hipotiroidismul subclinic. Disfuncția tiroidiană poate fi dăunătoare sănătății și, dacă este lăsată nediagnosticată sau tratată, poate avea consecințe adverse grave și, în cazuri excepționale, poate fi fatală. Boala tiroidiană autoimună (AITD), care include în principal tiroidita Hashimoto și boala Graves, este cea mai frecventă cauză a diferitelor disfuncții tiroidiene și se manifestă prin producerea de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene, tiroglobulinei sau autoantigenelor receptorilor de tirotrpină. 3][

În cursul bolilor autoimune reumatoide, tiroidita autoimună este mai frecventă decât în populația normală precum artrita reumatoidă. [7]

Asocierea dintre artrita reumatoidă și boala tiroidiană autoimună este bine stabilită; cu toate acestea, majoritatea studiilor de literatură pe această temă sunt concentrate pe seriale pentru adulți. Există doar câteva studii care evaluează relația dintre AJI și tiroidita autoimună. [7] Unele studii măsoară TSH-ul, dar nu și hormonii tiroidieni, în timp ce altele determină hormonii tiroidieni, dar nu și TSH-ul. [1]

Majoritatea bolilor tiroidiene și artrita cronică sunt boli cu evoluție îndelungată și, din păcate, semnele precoce ale disfuncției tiroidiene nu sunt specifice și sunt adesea umbrite de manifestările clinice ale altor boli în absența testelor biochimice ale funcției tiroidiene.[3] Un prognostic pe termen lung al AJI poate fi afectat de aceste comorbidități endocrine care conduc la scăderea calității și a duratei de viață. [9]

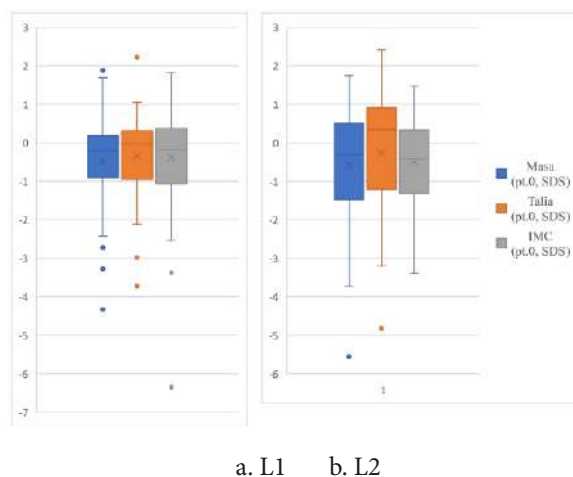
**Scop.** Scopul acestui studiu a fost de a analiza testele funcționale tiroidiene în dependență de caracteristicile artritei idiopatice juvenile la copii.

**Material și metode.** Acest studiu a fost realizat în cadrul secției de reumatologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului din Chișinău. Studiul a fost elaborat și aprobat în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Asemenea, a fost validat de către Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Au fost incluși 97 de pacienți cu diagnostic de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Pacienții cu orice alte afecțiuni cronice au fost excluși din studiu. Evaluarea pacienților a inclus

evaluarea inițială și urmărirea la 6, 12 și 18 luni. La momentul inițial au fost evaluate informații generale, caracteristicile JIA (subtipul, durata bolii și activitatea bolii), parametrii de creștere, stadiile pubertale și testele de laborator ale axei hipotalamo-hipofizar-tiroidiene. La momentul inițial și la urmărirea la 6, 12 și 18 luni, măsurătorile înălțimii și greutateii au fost măsurate și înregistrate de același observator folosind același dispozitiv de măsurare. Măsurătorile antropometrice au fost convertite în scoruri Z pe baza standardelor de baze de date OMS/CDC 2000. La fiecare punct s-a calculat scorul de abatere standard pentru greutate, înălțime și indicele de masă corporală. De asemenea, a fost calculată viteza de creștere prin  $\Delta$ SDS pentru înălțimea între urmărirea și măsurarea înălțimii de bază. Profilul tiroidian a fost evaluat pentru profilul hormonal, starea tiroidiană autoimună și examinarea cu ultrasunete a tiroidei. Starea hormonală a inclus evaluarea serică a TSH, fT4 și fT3. Valorile obținute au fost interpretate pe baza percentilelor pentru vârstă și sex. Profilul tiroidian autoimun a inclus examinarea autoanticorpilor aTPO și aTG.

Analizele statistice au fost efectuate folosind un program software pentru Windows. Pentru evaluarea variabilelor demografice au fost utilizate statistici descriptive. Au fost utilizate teste neparametrice și corelații pentru a determina asocieri cu variabile și pubertate. Valorile p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative.



**Fig. 1. Parametrii antropometrici (greutate, talia) și IMC la copiii cu AJI în dependență de vârstă**

L1 – grup prepubertal (<11ani);

L2 – grup pubertal (>11ani).

**Rezultate și discuții.** Vârsta copiilor investigați a cuprins perioada de 1-17 ani 11 luni și 29 de zile, vârsta medie fiind de 10,66 ani  $\pm$  4,53 ani (IÎ 95%: 9,76 – 11,57 ani). Vârsta medie la debut în lotul general de studiu a fost de

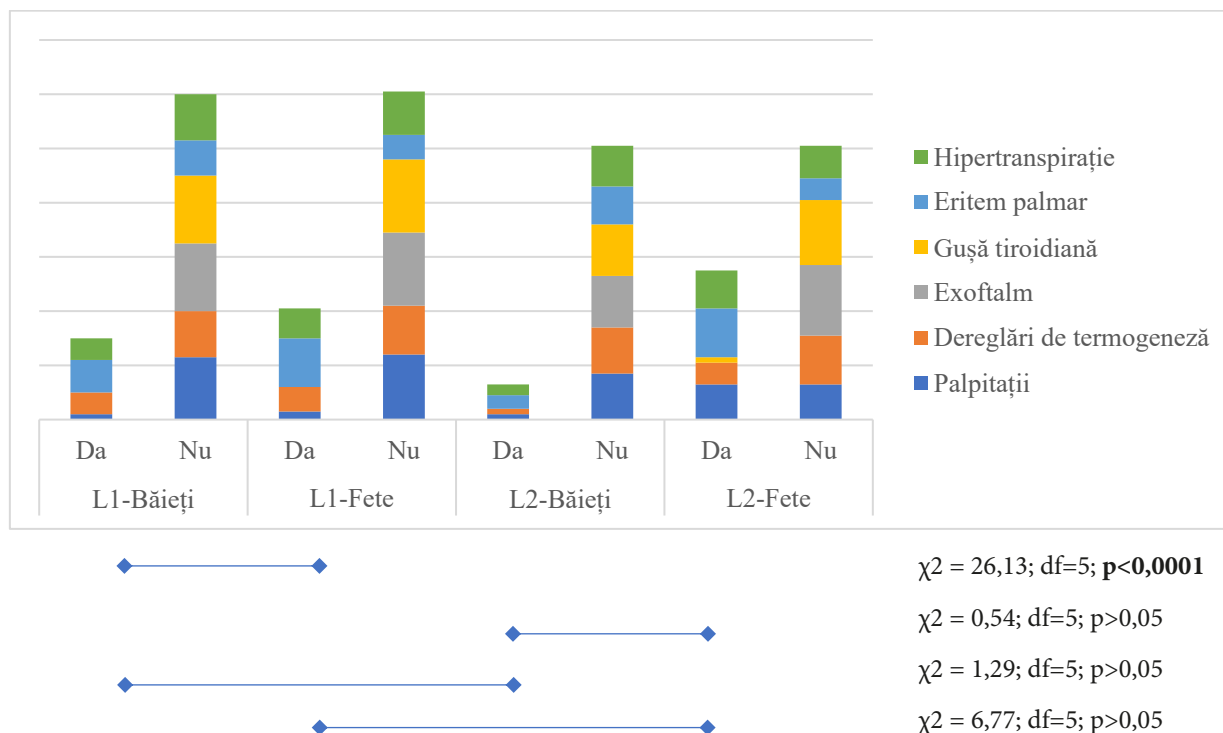
6,73 ani  $\pm$  4,08 ani (ÎI 95%: 5,92 – 7,54 ani). Durata bolii în lotul general a fost cuprinsă între valori de minim 0,04 ani până la 15,35 ani, cu o valoare medie de 3,96 ani  $\pm$  3,91 ani (ÎI 95%: 3,18 – 4,73 ani).

Luând în considerație particularitățile de control neurohormonal al creșterii la diferite vârste lotul general de studiu a fost divizat în dependență de vârstă și pubertate în lotul 1 reprezentat de copii prepubertali, cu vârsta de până la 11 ani (n=52; 53,60%) și lotul 2 – copii pubertali, cu vârsta mai mare de 11 ani (n=45, 46,39%). Diferențe statistice nu au fost înregistrate în loturile de cercetare ( $\chi^2 = 0,33$ ;  $p > 0,05$ ). Conform clasificării ILAR, cel mai frecvent subtip de debut al AJI în lotul general de studiu a fost constatată forma oligoarticulară în 44,33% cazuri, urmată de forma poliarticulară seronegativă în 36,08% cazuri, iar debutul sistemic al AJI a fost diagnosticat în 12,37% cazuri.

Creșterea copiilor încadrați în cercetare a fost evaluată la momentul înrolării și în dinamică la 6, 12 și 18 luni. La intervalele corespunzătoare de timp, suplimentar scozului z pentru talie și IMC, au fost calculate  $\Delta$ SDS pentru talie și, respectiv, IMC.

În 71,13% cazuri (69 copii) nu au fost identificate devieri ale z scorului în dependență de vârstă și sex. Copii cu hipostatură, cu valori ale z scorului  $< -1,5$  DS au fost detectați în 15,46% cazuri, iar 10,31% au prezentat z scor cuprins între  $-1,5$  DS și  $-1,0$  DS, reprezentând astfel, copii cu talie mai joasă decât media pentru vârstă și sex, însă fără date de hipostatură certă la acel moment (Fig.1).

Ne-am propus să analizăm distribuția manifestărilor clinice în dependență de ambele criterii, atât repartizarea după vârstă cât și după sex. În acest caz, scopul fiind de a preciza dacă diferențele genderice sunt omniprezente în subloturile L1 – prepubertali și L2 – pubertali. În figura 5.1 sunt reprezentate grafic, incidența manifestărilor clinice în dependență de vârstă și sex. Prin analiza acestora, reiterăm cel mai frecvent raportate și identificate la copii – eritemul palmar, hipertranspirația și dereglările de termogeneză. La aplicarea tabelor de contingență, nu au fost depistate diferențe statistic semnificative între băieții din L1 versus L2, similar nici în cazul fetelor din L1 versus L2. În dependență de sex, diferențe statistic puternic semnificative cu valoarea  $p < 0,0001$  au fost constatate doar în grupul copiilor L1 prepubertali față de L2 pubertali ( $p > 0,05$ ).



**Fig. 2. Manifestări clinice predilecte afectării tiroidiene în dependență de vârsta și sex**  
L1 – grup prepubertal; L2 – grup pubertal;  $p < 0,05$  – semnificativ statistic.

În toate cele 3 forme de debut al AJI, fiecare al 2 subiect inclus în studiu a prezent eritem palmar. De notat, ambele cazuri raportate de hiperplazie a glandei tiroide fiind din rândurile subiecților cu debut poliarticular seronegativ al AJI. Aplicarea tabelor de contingență între subiecții cu AJIs, AJIo și AJIp seronegativ, ce au indicat și cei ce la care nu s-a constatat obiectiv prezența manifestărilor clinice, a relevat diferențe statistice puternic semnificative.

Valoarea medie a TSH în lotul general de studiu este de  $2,23 \pm 0,11 \mu\text{IU/ml}$  (min.  $0,63 \mu\text{IU/ml}$ ; max.  $5,36 \mu\text{IU/ml}$ ; Î 95%:  $2,01 \mu\text{IU/ml}$ ;  $2,45 \mu\text{IU/ml}$ ). Valoarea medie a  $\text{ft}_4$  a fost de  $15,04 \pm 0,21 \text{pmol/l}$  (min.  $10,04 \text{pmol/l}$ ; max.  $21,23 \text{pmol/l}$ ; Î 95%:  $14,62 \text{pmol/l}$ ;  $15,46 \text{pmol/l}$ ). Valoarea medie a  $\text{ft}_3$  a fost de  $6,74 \pm 0,19 \text{pmol/l}$  (min.  $3,62 \text{pmol/l}$ ; max.  $19,2 \text{pmol/l}$ ; Î 95%:  $6,36 \text{pmol/l}$ ;  $7,12 \text{pmol/l}$ ).

În figura 2 sunt reprezentate distribuțiile de frecvență ale TSH,  $\text{ft}_4$  și  $\text{ft}_3$  în lotul general de studiu, precum și în dependență de vârsta la înrolare în cercetare, respectiv subloturile L1 – copii prepubertali și L2 – copii pubertali. Valoarea medie a TSH este mai mare în sublotul L1 față de valorile în L2, cu diferențe statistice puternic semnificative conform analizei unifactoriale ANOVA –  $p < 0,0001$ . Similar, diferențe semnificative statistice au fost detectate între subiecții loturilor de cercetare atât pentru  $\text{ft}_4$  ( $p < 0,01$ ), cât și pentru  $\text{ft}_3$  ( $p < 0,0001$ ).

Astfel, rezultatele obținute în cadrul cercetării reiterează importanța abordării copilului conform particularităților de vârstă. Similar, studiile din literatura de specialitate, precizează că concentrațiile sistemice de hormoni

tiroidieni și TSH variază semnificativ între indivizi, ceea ce indică faptul că fiecare persoană are un punct de referință unic.[1] Particularitățile pediatrice, prin aplicarea intervalelor de referință (percentile sau SDS) specifice vârstei și sexului sunt importante pentru interpretarea măsurătorilor TSH,  $\text{ft}_3$  și  $\text{ft}_4$  la copii și adolescenți. [6]

Valoarea medie a TSH este mai mare în sublotul AJIo cu valori de  $2,64 \pm 0,18 \mu\text{IU/ml}$  față de valorile în AJIs și, respectiv, AJIp. La aplicarea analizei unifactoriale ANOVA, au fost constatate diferențe statistice semnificative între subiecții AJIs vs AJIo –  $p < 0,05$ , iar între subiecții AJIo vs AJIp –  $p < 0,01$ . Diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIp nu au fost constatate.

Valoarea medie a  $\text{ft}_4$  este mai mare în sublotul AJIs. Iar, valoarea medie a  $\text{ft}_3$  este mai mare în sublotul AJIo față de celelalte subtipuri. Însă, la aplicarea analizei unifactoriale ANOVA, diferențe statistice între subiecții AJIs vs AJIo, AJIs vs AJIp nu au fost constatate. Studii similare în literatură pentru comparația datelor nu sunt disponibile.

Analiza comparativă a TSH și hormonilor tiroidieni la copiii cu debut al AJI până la 3 ani, față de cei cu debut între 3-10 ani și, respectiv, la cei mai mari de 10 ani a scos în evidență valori ale TSH sugestive pentru hipotiroidism subclinic la acei copii cu vârstă mică la debut în 18,18% cazuri. Diferențe statistice la analiza comparativă a TSH și hormonilor tiroidieni conform centilelor după vârstă și sex în dependență de durata și activitatea bolii nu au fost constatate.

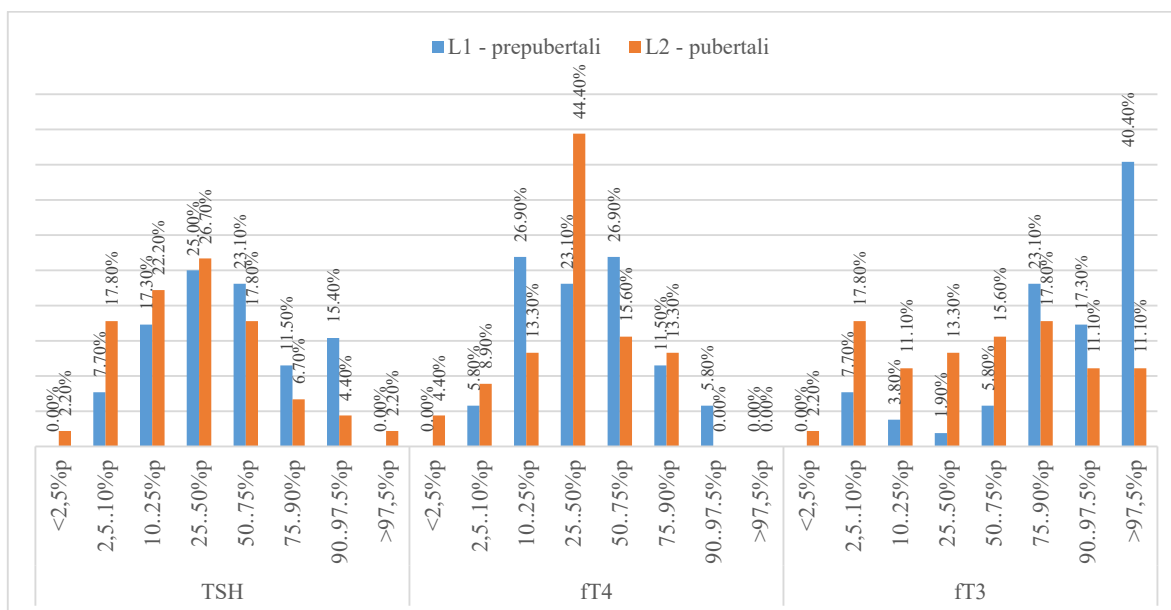


Fig. 3. Interpretarea comparativă a testelor funcționale tiroidiene conform centilelor după vârstă și sex în subloturile de cercetare L1-prepubertali și L2-pubertali

Ulterior, în vederea realizării obiectivelor trasate, ne-am propus de a evalua diferențele dintre subploturile de cercetare în dependență de identificarea anticorpilor antitiroidieni în lotul general de studiu, precum și subploturile de cercetare. Cu o semnificație statistică slab reprezentativă au fost identificați anticorpii antiTg în dependență de categoria de vârstă la debutul AJI ( $p=0,1$ ), iar puternic semnificativ statistic antiTg au fost evidențiați în dependență de durata bolii ( $p<0,01$ ), precum și în dependență de răspunsul pacientului la tratament ( $p<0,05$ ).

Se cunoaște că diagnosticul tiroiditei autoimune se ia în considerare atât în baza valorilor crescute ale antiTPO și/sau antiTg, dar și modificări caracteristice a ecografiei tiroidiene. [5] Astfel, am analizat modificările ecografice ale copiilor cu AJI din studiu. La 11,34% dintre subiecții incluși în cercetare au fost înregistrate valori ale volumului glandei tiroide mai mici de  $[-2 \text{ SDS}]$ , iar în 2,06 % cazuri s-a estimat volumul glandei tiroide mai mare de  $[+2 \text{ SDS}]$ .

În dependență de forma de debut a bolii, diferențe semnificative statistic între debutul sistemic și celelalte subtipuri

de debut pentru volumul estimat al glandei tiroide nu au fost identificate. Analiza univariațională a relevat diferențe semnificative statistic doar între debutul oligoarticular și cel poliarticular seronegativ al bolii, cu valoarea  $p<0,01$ .

Doar în 75,26% cazuri nu s-au depistat modificări structurale la ecografia glandei tiroide. În 13,40% cazuri, a fost înregistrată cel puțin o modificare structurală ecografică, iar în 11,34% cazuri s-au notat 2 și mai multe modificări structurale. Deasemenea, în 18,42% s-au constatat modificări a evaluarea Doppler a glandei tiroide, exprimată prin vascularizare accentuată, ceea ce este mai sugestiv pentru apariția tiroiditei autoimune. Studii similare în literatură pentru comparația datelor nu sunt disponibile.

Pentru a stabili existența unor corelații între parametrii tiroidieni, valorile absolute identificate la subiecții din studiu versus valorile categoriale conform distribuției percentilice după vârstă și sex, am calculat coeficientul de corelație linear Pearson în lotul general de studiu (tabel 1).

Tabelul 1

**Corelații între valorile absolute și categoriale ale parametrilor funcționali și structurali ai glandei tiroide la copiii cu AJI**

	<i>TSH</i> (abs, $\mu\text{IU/ml}$ )	<i>fT4</i> (abs, $\text{pmol/l}$ )	<i>fT3</i> (abs, $\text{pmol/l}$ )	<i>Estimated</i> <i>volume</i> (abs, $\text{cm}^3$ )	<i>TSH</i> (per%)	<i>fT4</i> (per%)	<i>fT3</i> (per%)	<i>Estimated</i> <i>volume</i> (SDS)
<i>TSH</i> (abs, $\mu\text{IU/ml}$ )	1							
<i>fT4</i> (abs, $\text{pmol/l}$ )	0,103	1						
<i>fT3</i> (abs, $\text{pmol/l}$ )	0,324	0,098	1					
<i>Estimated volume</i> (abs, $\text{cm}^3$ )	-0,077	-0,281	-0,341	1				
<i>TSH</i> (per%)	0,936	0,010	0,228	0,056	1			
<i>fT4</i> (per%)	0,015	0,955	0,050	-0,187	-0,035	1		
<i>fT3</i> (per%)	0,221	0,062	0,752	-0,282	0,133	0,002	1	
<i>Estimated volume</i> ( $\text{cm}^3$ )	0,040	0,028	-0,147	0,446	0,102	0,029	0,028	1

Ca rezultat, am obținut că există o corelație puternic semnificativă, direct dependentă, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH ( $r=0,936$ ) și hormonilor tiroidieni, atât pentru fT4 ( $r=0,955$ ), precum și pentru fT3 ( $r=0,752$ ). De asemenea, s-a demonstrat o corelație puternic semnificativă între volumul estimat absolut și categorial, exprimat prin SDS ( $r=0,446$ ). Valoarea medie a volumului mediu estimat corelează moderat, invers

proporțional, atât cu fT3 ( $r= -0,341$ ), cât și cu fT4 ( $r= -0,28$ ), însă nu corelează cu valoarea medie a TSH.

Față de caracteristicile AJI, există o corelație puternic semnificativă, invers proporțională, între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și categoriile de vârstă ( $r= -0,386$ ), vârsta la înrolare în cercetare ( $r= -3,18$ ), durata bolii ( $r= -0,222$ ). De asemenea, s-a demonstrat o corelație moderat semnificativă, indirect proporțională

între valorile absolute și cele categoriale (per%) ale TSH și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare. Similar, corelează moderat semnificativă, indirect proporțională între valorile absolute ale hormonilor tiroidieni periferici și indicatorii antropometrici – masa, talia, precum și IMC la înrolare în cercetare.

Similar studiului nostru, în literatură se regăsesc date dintre asocierea IMC cu parametrii tiroidieni, astfel studiul realizat de către Surup et al (2021), prezintă că IMC-SDS este asociat pozitiv cu TSH-SDS ( $\beta = 0,081$ ,  $p < 0,001$ ); efectul a fost mai pronunțat la subiecții supraponderali ( $\beta = 0,142$ ,  $p < 0,01$ ) și nesemnificativ negativ la subiecții subponderali ( $\beta = -0,047$ ,  $p > 0,05$ ). BMI-SDS a fost asociat pozitiv cu fT3-SDS ( $\beta = 0,066$ ,  $p < 0,001$ ) și asociat negativ cu fT4-SDS ( $\beta = -0,135$ ,  $p < 0,001$ ), cu efectul nesemnificativ mai puțin negativ la copiii supraponderali ( $\beta = -0,055$ ),  $p > 0,05$ ). [6]

De notat, corelație puternică direct proporțională dintre valorile categoriale (per%) ale TSH și hormonilor tiroidieni cu indicile de activitate a bolii DAS 28, respectiv fiind  $r=0,936$  între TSH per% și DAS 28;  $r=0,955$  între fT4 per% și DAS 28 și, respectiv  $r=0,752$  între fT4 per% și DAS 28. S-a constatat, asemenea, corelație puternică direct proporțională dintre valoarea categorială a volumului estimat al glandei tiroide (SDS) și indicile de activitate a bolii DAS 28 ( $r=0,446$ ). Scorul de activitate al AJI – JADAS71, corelează invers proporțional moderat cu valoarea absolută a TSH ( $r= -0,205$ ) și valoarea categorială (per%) a fT3 ( $r= -0,282$ ).

La adulți, există studii care corelează funcția tiroidiană cu scorul DAS de monitorizare a artritei reumatoide. Astfel studiu publicat de Zohaib et al. (2022) prezintă că la pacienții cu artrită reumatoidă, prezența hipotiroidismului complică evoluția bolii fiind asociată cu un răspuns inițial slab la tratament. S-a observat că pacienții cu artrită reumatoidă cu hipotiroidism au o evoluție agresivă a bolii. Potrivit studiului, 95% dintre pacienții cu artrită reumatoidă cu disfuncție tiroidiană au avut o activitate mare a bolii, comparativ cu doar 37% dintre pacienții fără disfuncție tiroidiană. Datorită acestor constatări, screening-ul disfuncției tiroidiene este recomandat la începutul tratamentului și apoi anual. [9]

De menționat, studiul realizat de către van Straalen et al (2023) în baza registrului Pharmachild, este primul studiu care raportează variabile predictoare independente pentru tiroidita autoimună simptomatică în AJI. Pacienții de sex feminin ANA pozitivi cu AJI cu antecedente familiale pozitive de afecțiune tiroidiană prezintă un risc crescut de a dezvolta tiroidita autoimună. [8]

**Concluzii.** Copiii cu artrită idiopatică juvenilă pot dezvolta disfuncție tiroidiană. Particularitățile pediatrice, prin aplicarea intervalelor de referință (percentile sau SDS) specifice vârstei și sexului sunt importante pentru interpretarea măsurătorilor testelor funcționale tiroidiene la copii și adolescenți. Screening al patologiei autoimune tiroidiene, prin teste de laborator, dar și evaluare ultrasonografică este necesar a fi aplicat la copii cu AJI. Diagnosticul precoce și monitorizarea comorbidităților sunt esențiale la copiii cu artrită idiopatică juvenilă, ceea ce ar putea preveni influența negativă a acestora asupra stării de sănătate.

#### Bibliografie:

1. Duncan Bassett, J. H., & Williams, G. R. (2016). Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. In *Endocrine Reviews* (Vol. 37, Issue 2, pp. 135–187). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1106>
2. Kyritsi, E. M., & Kanaka-Gantenbein, C. (2020). Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00543>
3. Liu, Y. J., Miao, H. B., Lin, S., & Chen, Z. (2022). Association between rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A meta-analysis and systematic review. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015516>
4. Moran, C., Schoenmakers, N., Visser, W. E., Schoenmakers, E., Agostini, M., & Chatterjee, K. (2022). Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. In *Clinical Endocrinology* (Vol. 97, Issue 4, pp. 502–514). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/cen.14817>
5. Stagi, S., Giani, T., Simonini, G., & Falcini, F. (2005). Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 44(4), 517–520. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh531>
6. Surup, H., Vogel, M., Koerner, A., Hiemisch, A., Oelkers, L., Willenberg, A., Kiess, W., & Kratzsch, J. (2021). Pediatric Reference Intervals for Thyrotropin, Free Triiodothyronine, and Free Thyroxine and the Relevance of Body Mass Index and Puberty in Measurement Interpretation. *Thyroid*, 31(8), 1192–1202. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0780>
7. Ünsal, E., Ören, O., Salar, K., Makay, B., Abacı, A., Özhan, B., & Böber, E. (2008). The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. In *The Turkish Journal of Pediatrics* (Vol. 50).

8. van Straalen, J. W., Baas, L., Giancane, G., Grebenkina, L., Brunner, J., Vega-Cornejo, G., Chasnyk, V. G., Harel, L., Appenzeller, S., Gervais, E., de Roock, S., Wulffraat, N. M., Ruperto, N., & Swart, J. F. (2023). Juvenile idiopathic arthritis patients with positive family history of autoimmune thyroid disease might benefit from serological screening: analysis of the international Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00802-1>
9. Zohaib, A., Rasheed, A., Mahmud, T., Hayat, U., Shabbir, S., Riaz, S., Jamil, M. Z. Z., & Javaid, U. (2022). Correlation of Hypothyroidism With Disease Activity Score-28 in Patients of Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.26382>

## PARTICULARITĂȚI DE AFECTARE A ENDOTELIULUI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII CU EXCES PONDERAL ȘI ISTORIC DE BOLI CARDIOVASCULARE

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Laborator științific de cardiologie pediatrică

<sup>2</sup>IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”

### SUMMARY

#### PECULIARITIES OF AFFECTION OF THE ENDOTHELIUM IN ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND HISTORY OF CARDIOVASCULAR DISEASE

**Key words:** arterial hypertension, obesity, family history, endothelial dysfunction

*Introduction.* Arterial hypertension, in the context of excess weight, represents an important health problem, and research in the field proves the importance of aggravated family history for the prevalence, occurrence, evolution and severity of arterial hypertension. The triggering of arterial hypertension is due to the involvement of several mechanisms, some of which are indispensable with endothelial dysfunction, a special role being given to hyperhomocysteinemia. *Aim of the study:* Evaluation of some markers of endothelial dysfunction in hypertensive children with excess weight and a family history of cardiovascular diseases. *Material and methods.* A case-control research was carried out, which included 75 hypertensive, overweight and obese children, divided into two research groups according to the presence of aggravated family history. The examination platform vis-à-vis the presence of endothelial dysfunction included the determination of the serum level of NO, S-nitrosothiols, Advanced glycation end products (AGEs) and Homocysteine. *Results.* In hypertensive, overweight, obese children with a family history of cardiovascular diseases, statistically significant increased values of AGEs (329.65  $\mu\text{M/l}$ ;  $p < 0.001$ ), S-nitrosothiols (4.02  $\mu\text{M/L}$ ) were determined, Homocysteine (15.87  $\text{mol/L}$ ;  $p < 0.001$ ) and decreased NO (73.99  $\mu\text{mol/l}$ ), compared to the group of those without aggravated family history (AGEs- 290.60  $\mu\text{M/l}$ ; S-nitrosothiol-3 .97  $\mu\text{M/L}$ ; NO-74.4  $\mu\text{mol/l}$ ; homocysteine- 12.3  $\text{mol/L}$ ). *Conclusions.* Overweight and obese children with AH were confirmed by the installation of endothelial dysfunction estimated by increased circulating levels of AGEs, S nitrosothiols and decreased NO, and the presence of aggravated family history was manifested by higher values of AGEs with an excess level of 57 % and of homocysteine with 29% of the marker, compared to the group of children without a family history of cardiovascular diseases.

### РЕЗЮМЕ

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, семейный анамнез, эндотелиальная дисфункция.

Артериальная гипертензия в контексте избыточной массы тела, представляет собой важную проблему здравоохранения. Многочисленные исследования в данной области доказывают важность отягощенного семейного анамнеза для возникновения, распространенности, развития и тяжести артериальной гипертензии. На развитии артериальной гипертензии оказывают влияние многочисленные потогенетические процессы, важное значение из которых имеет эндотелиальная дисфункция, при этом особая роль отводится гипергомоцистеинемии. *Цель исследования:* определение некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Материал и методы.* Проведено исследование по типу случай-контроль, в котором были включены 75 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением, разделенных на две исследовательские группы в соответствии с наличием отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эндотелиальная дисфункция была подтверждена определением сывороточного уровня NO, S-нитрозотиолов, конечных продуктов гликирования (КПГ) и гомоцистеина. *Результаты.* У детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела, ожирением и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистыми

заболеваниями, были выявлены повышенные статистически значимые значения КПП (329,65 мкМ/л;  $p < 0,001$ ), S-нитрозотиолов (4,02 мкМ/л), гомоцистеина (15,87 моль/л;  $p < 0,001$ ), и пониженного NO (73,99 мкмоль/л) по сравнению с группой без отягощенного семейного анамнеза (КПП- 290,60 мкмоль/л; S-нитрозотиол-3,97 мкмоль/л; NO-74,4 мкмоль/л, гомоцистеин- 12,3 моль/л). *Выводы.* У детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением было установлено повышение уровня циркулирующих КПП, S-нитрозотиолов и сниженного NO, а наличие отягощенного семейного анамнеза проявилось более высокими значениями КПП на 57 % и гомоцистеина на 29 %, по сравнению с группой детей без отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подтверждает становление эндотелиальной дисфункции у данной категории детей.

**Introducere.** Hipertensiunea arterială pediatrică la nivel global, devine rapid o sursă de îngrijorare în rândul clinicienilor, iar cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că, HTA concepută în copilărie facilitează dezvoltarea precoce a complicațiilor cardiovasculare.

Istoricul familial de boli cardiovasculare este recunoscut a fi un factor de risc independent în declanșarea hipertensiunii arteriale esențiale, iar cercetările realizate în această direcție documentează o corelație înaltă între aceste două determinante. Studiul realizat în 2019 (China), care a inclus a câte 342 pacienți în grupul hipertensivilor și celui de control a constata că, rata de prevalență a hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I a fost semnificativ mai mare (34,44%) decât cea a rudelor de gradul II (17,60%) și III (13,51%) la pacienții hipertensivi. Deasemenea cercetarea a demonstrat prezența fenomenului de agregare familială în distribuția hipertensiunii arteriale [1]. Studiul realizat de către cercetătorii indieni, care a inclus 153 de familii și a avut ca și scop evaluarea prezenței hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I ale copiilor cu hipertensiune arterială, a constatat că, riscul de a dezvolta hipertensiunea arterială crește de trei ori, dacă de hipertensiune arterială suferă un părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85-7,12), și de paisprezece ori atunci când ambii părinți au această maladie [2].

Endoteliul vascular este un organ paracrin, endocrin și autocrin activ, care este indispensabil în reglarea tonusului vascular și menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că, acționează ca o membrană semipermeabilă, endoteliul este responsabil pentru reglarea stresului oxidativ prin eliberarea mediatorilor, cum ar fi NO, prostaciclina, endotelina și controlul activității locale a angiotenzinei II [3, 4]. Stabilitatea NO este dependentă de un număr de factori care, predomină în mediul fiziologic incluzând pH-ul, radicalii liberi derivați din oxigen (superoxid) și disponibilitatea grupării tiol [5]. Tiolii stabilizează NO prin reducerea radicalilor liberi proveniți din oxigenul disponibil. În plus, și în mod important, tiolii reacționează cu NO (prin NO+ sau N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) pentru a forma tionitriți. Efectele biologice ale NO, în mare parte sunt mediate prin intermediul S-nitrozilării peptidelor și a proteinelor [6]. La rândul său, S-nitrozotiolii din sistemul

cardiovascular reglează multiple procese cu efect protector, inclusiv activitatea NOS, vasodilatația, homeostazia cardiomiocitelor Ca<sup>2+</sup> și contracția miocardului, producția de ATP și bioenergetica mitocondrială, precum și inhibarea agregării trombocitelor [7].

Termenul „disfuncție endotelială” se referă la afectarea proprietăților homeostazice normale ale endoteliului vascular, care includ reglarea dependentă de endoteliu a tonusului vascular, hemostaza și inflamația. Reducerea producerii și/sau biodisponibilității NO este considerată mecanismul central responsabil pentru disfuncția endotelială [8, 9].

Generarea speciilor reactive de oxigen, duce la modificarea oxidativă a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și facilitează formarea produselor finale de glicare avansată (PFGA), estimate în sânge drept markeri ai periclitării complianței arteriale și disfuncției endoteliale, ca rezultat se produce majorarea stiffness-ului arterial, asociat cu afectarea reactivității vasculare și elevarea rezistenței vasculare periferice [10,11,12].

Cercetările ultimilor ani denotă influența homocisteinei în repurtarea disfuncției endoteliale, [13], iar recentele investigații au arătat o posibilă asociere între nivelurile ridicate de Hcy la copii și adolescenți cu un istoric familial pozitiv pentru bolile cardiovasculare. Mai multe studii au arătat că, homocisteina provoacă leziuni endoteliale prin creșterea stresului oxidativ. Aceasta îmbunătățește producerea SRO prin procesul de autooxidare, catalizat de cationii metalici cum ar fi Cuprul, iar anionii de superoxid reacționează cu NO, astfel fiind redusă biodisponibilitatea acestuia. Un alt mecanism separat, prin care este afectată sinteza de NO, constă în implicarea homocisteinei în metabolismul Dimetilargininei asimetrice. Totodată, homocisteina activează metaloproteinele matriceale, ceea ce duce la o creștere a depunerilor de collagen și are drept rezultat fibroza vasculară [14].

**Scopul studiului:** Evaluarea unor markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial de boli cardiovasculare.

**Material și metode.** A fost realizată o cercetare de tip caz control, care a inclus 75 de pacienți hipertensivi, cu



vârsta medie de 14,6 ani, supraponderali și obezi, fiind divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară: lotul I-35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat (IFA-); lotul II-40 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară (IFA+) la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani. Lotul de control constituit din 35 voluntari sănătoși, cu vârsta similară, fete și băieți, prealabil informați despre scopul și metodele cercetării, nefumători, fără afecțiuni cronice sau patologie acută actuală, fără antecedente ereditare agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate. Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând IMC (indicele masei corporale). Pentru calcularea IMC copiii au fost anterior măsurați și cântăriți folosind un cântar standardizat, datele fiind introduse în formula:  $m$  (masa) /  $h$  (înălțimea)<sup>2</sup>. Gradul excesului ponderal a fost apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA), luând în calcul vârsta și sexul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, obezitate s-a considerat un IMC între percentila 95-99. Diagnosticul și gradul HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți și a fost confirmat utilizând metoda Monitorizării Ambulatorii a

tensiunii arteriale (MATA) cu ajutorul aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia). [15]

Evaluarea indicatorilor ai disfuncției endoteliale au cuprins: *NO* și *S-nitrosotiolii* - determinați prin metoda colorimetrică, iar concentrația serică a produșilor finali de glicare avansată (PFGA) s-a apreciat conform metodologiei Makita Z, et al [16]. *Homocisteina* a fost stabilită prin metoda cromatografiei lichidiene de înaltă performanță cu schimb de ioni (AAA 339 M). Drept valori normale ale homocisteinei au fost considerate limitele de 4-9  $\mu\text{mol/L}$  (NHANES III) [17]. Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize statistice și prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student. Gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a acestora s-a determinat prin analiza variațională (ANOVA).

**Rezultate.** Repartizarea pacienților incluși în cercetare în funcție de sex a evidențiat faptul că, 66,4% au fost băieți și doar 33,6% au constituit fetele cu vârsta medie de 14,7 ani. Din cei incluși în cercetare 21 (28%) au fost supraponderali și 54 (72%) copii au fost obezi. În conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie în managementul Hipertensiunii Arteriale la copii și adolescenți (ESC 2016) la 47 din copii (62,7%) a fost determinată HTA gr. I, iar 28 din copii (37,3%) au avut HTA gr. II (tabelul 1).

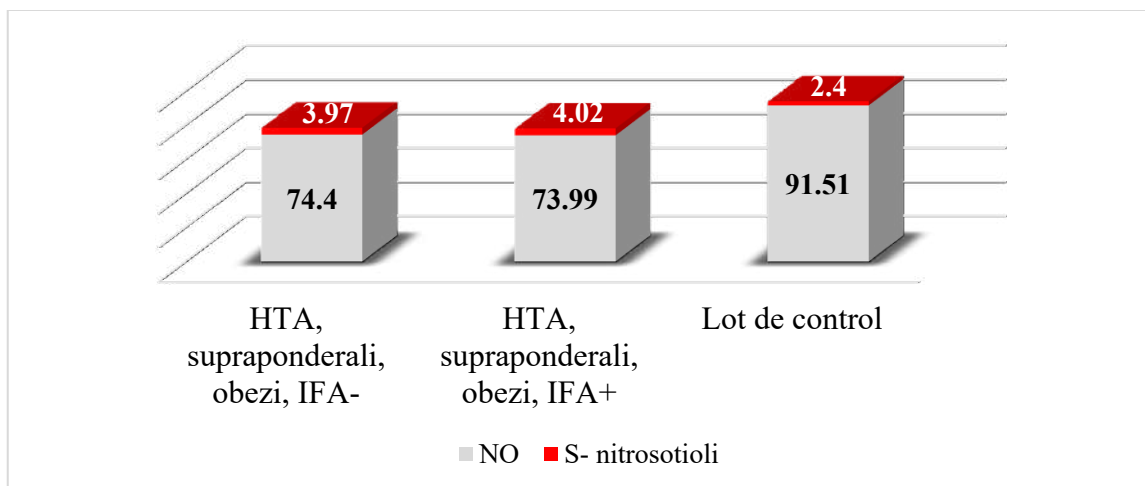
Tabelul 1

**Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladii**

Severitatea maladii	N absolut	Ponderea (%)
HTA gradul I	47	62,7
HTA gradul II	28	37,3

S-nitrosotiolii reprezintă o sursă de oxid nitric la nivelul endoteliului vascular. Deși fără semnificație statistică, nivelul S-nitrosotiolilor a evidențiat valori serice majorate în lotul copiilor cu istoric familial agravat (4,02  $\mu\text{M/L}$ ) comparativ cu lotul copiilor fără istoric familial agravat (3,97  $\mu\text{M/L}$ ). Ambele loturi de cercetare au avut valori majorate semnificativ statistic comparativ cu lotul de

control (2,4  $\mu\text{M/L}$ ;  $p < 0.001$ ). Cât privește nivelul seric al oxidului nitric (NO), cele mai mici valori au fost desemnate în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA+ (73,99  $\mu\text{mol/l}$ ), comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi IFA- (74,4  $\mu\text{mol/l}$ ) și lotul de control (91,51  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.001$ ) (Figura 1).

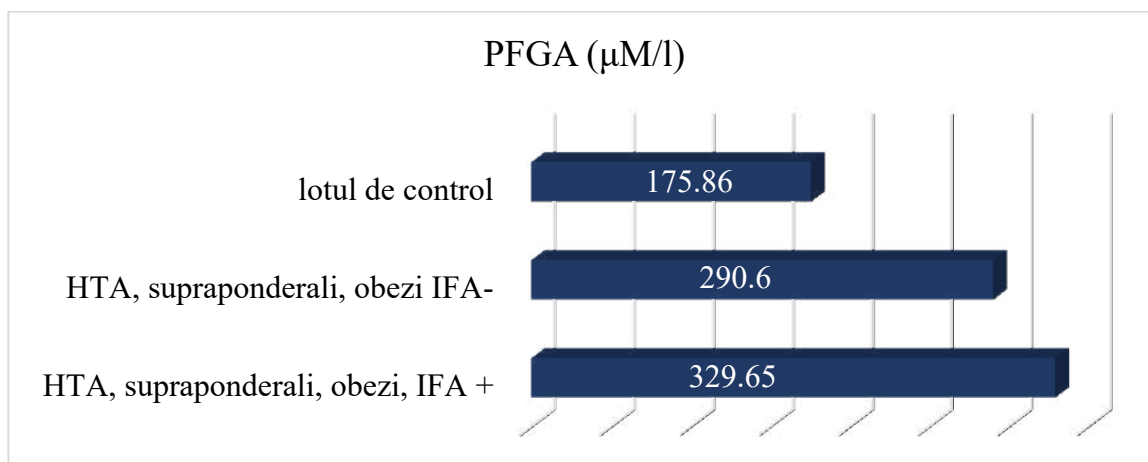


**Fig. 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul S-nitrosotiolilor (μM/L) și NO (μmol/l)**

NO s-a remarcat prin corelație negativă cu Hcy ( $r=-0,275$ ;  $p<0.05$ ) și PFGA ( $r=-0,540$ ;  $p<0.01$ ).

Cât privește produșii finali de glicare avansată (PFGA), aceștia au avut nivele semnificativ mai înalte la copiii

HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ( $329,65\pm 17,2$  μM/l) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ( $290,60\pm 18,88$  μM/l) și lotul de control ( $175,86\pm 8,09$  μM/l) ( $p<0.001$ ) (Figura 2).



**Fig. 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul produșilor finali de glicare avansată**

Analiza comparativă a parametrilor de disfuncție endotelială în funcție de IMC a evidențiat o diminuare a NO la copiii supraponderali cu istoric familial agravat ( $75.620$  μmol/l), spre deosebire de supraponderalii fără istoric familial agravat prin boli cardiovasculare ( $77.323$  μmol/l).

Produșii finali de glicare avansată (PFGA) au fost majorați la supraponderalii cu IFA+ ( $389.075$  μM/l), comparativ cu supraponderalii fără IFA ( $249.550$  μM/l), datele fiind statistic semnificative ( $p<0.05$ ) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Caracteristica comparativă a parametrilor disfuncției endoteliale la copiii supraponderali**

	HTA (N=21)						p
	Supraponderali IFA-			Supraponderali IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
NO (μmol/l)	8	77.323	2.457	13	75.620	2.305	>0.05
PFGA (μM/l)	8	249.550	26.592	13	389.075	49.066	<0.05
S-nitrosotoli (μM/L)	8	3.963	0.330	13	3.930	0.243	>0.05
IMC	8	25.073	0.296	13	25.786	0.436	>0.05

Examinarea comparativă a aceluiași parametri la pacienții hipertensivi cu obezitate au semnalat valori mai majore ale S-nitrosotoliilor la copiii cu IFA+ (4.067 μM/L)

comparativ cu cei IFA- (3.970 μM/L), celelalte indicative fiind practic la nivele identice (tabelul 3).

Tabelul 3

**Caracteristica comparativă a parametrilor disfuncției endoteliale la copiii obezi**

	HTA (N=54)						p
	Obezi, IFA-			Obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
NO (μmol/l)	27	73.512	1.803	27	72.997	1.855	>0.05
PFGA (μM/l)	27	312.044	15.712	27	310.371	24.262	>0.05
S-nitrosotoli (μM/L)	27	3.970	0.172	27	4.067	0.246	>0.05
IMC	27	31.505	1.012	27	31.622	0.845	>0.05

Analiza comparativă a parametrilor disfuncției endoteliale în funcție de sex nu a evidențiat valori cu semnificație statistică la fetele cu IFA+, comparativ cu băieții din același grup, unde s-au semnalat valori majorate statistic

semnificative ale PFGA (344,865 μM/l; p<0,05), diminuate ale NO (72,079 μmol/l; p<0,05) și S-nitrosotoliilor (3,813 μM/L; p<0,05) (Figura 3).

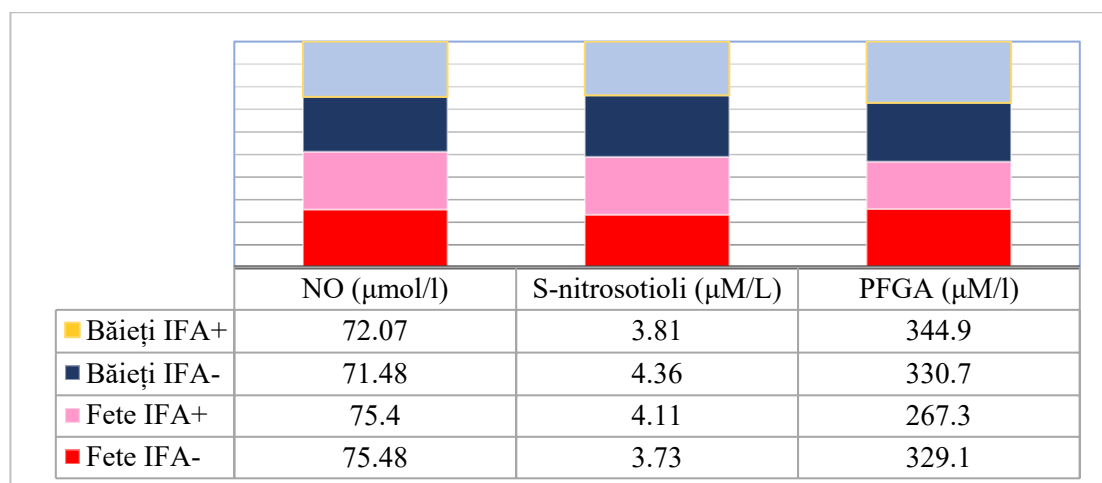


Fig. 3. Caracteristica comparativă a parametrilor disfuncției endoteliale în funcție de sex

Valorile homocisteinei serice au fost majorate în ambele loturi de cercetare, comparativ cu lotul de control, ceea ce indică asupra faptului că, hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială și obezitate. Însă, copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu istoric familial agravat (15,87 mol/L vs 6,75 mol/L;  $p < 0.001$ ) s-au remarcat prin cele mai înalte

nivele ale homocisteinei serice față de lotul de control. Analizând nivelul seric al homocisteinei între loturile de cercetare, am evidențiat valori mai mari ale acesteia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,87 mol/L) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- (12,3 mol/L), datele fiind statistic semnificative ( $p < 0.05$ ) (Figura 4).

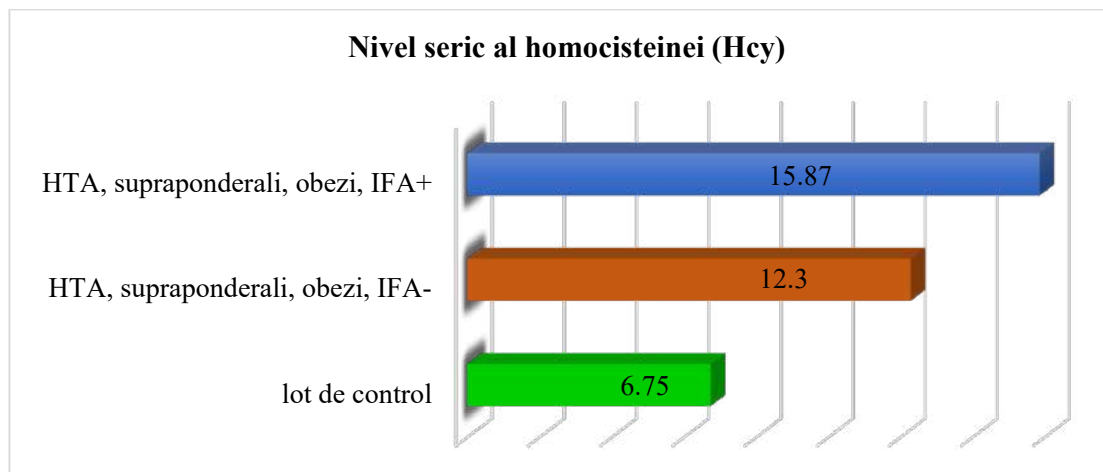


Fig. 4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy

Cele mai înalte valorilor serice ale homocisteinei s-au înregistrat la fetele din lotul cu istoric familial agravat -16,74 mol/L, față de 10,92 mol/L la fetele fără istoric familial agravat, diferențele fiind cu semnificație statistică

( $p < 0.05$ ). Tendințe similare s-au constatat și la băieți (15,49 mol/L vs 13,12 mol/L) însă fără semnificație statistică între loturi ( $p > 0.05$ ) (Figura 5).

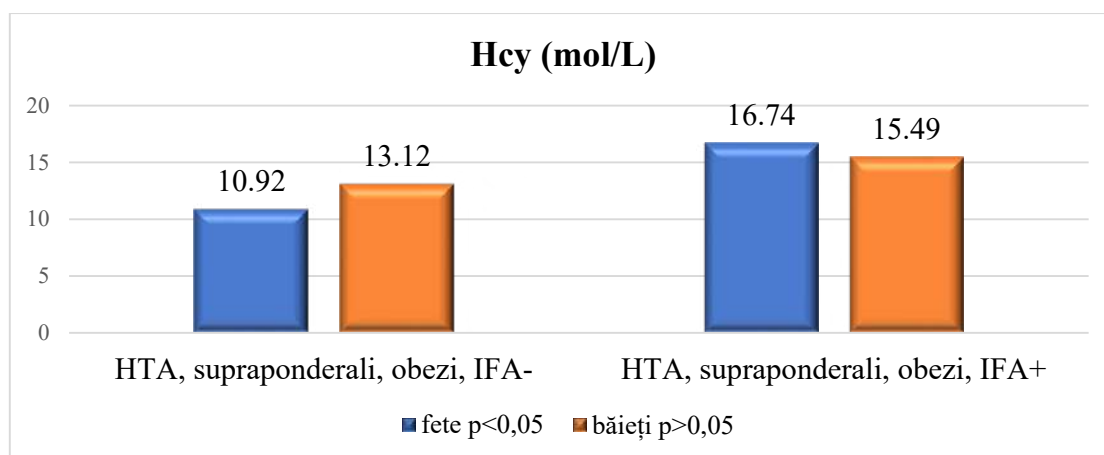


Fig. 5. Caracteristica comparativă a nivelului seric al Hcy în funcție de sex

Printre corelațiile homocisteinei serice s-au remarcat corelații pozitive cu PFGA ( $r = +0.207$ ;  $p < 0.05$ ) și negativ cu NO ( $r = -0.275$ ;  $p < 0.01$ ).

**Discuții.** Hipertensiunea arterială la copii, în contextul obezității, reprezintă un subiect major de sănătate pentru medicii pediatri. Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară reprezintă un factor de risc nemodificabil cu impact asupra evoluției hipertensiunii arteriale din

perioada copilăriei, iar cercetările în populația pediatrică cu referire la rolul istoricului familial agravat asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale sunt puține, pe un număr limitat de respondenți. Studiul observațional brazilian pe un eșantion de 157 de școlari (10-19 ani), a determinat o corelație semnificativ statistică dintre istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară cu hipertensiunea arterială ( $p < 0,05$ ) și obezitatea ( $p < 0,001$ ) [18]. Cercetarea realizată în China (2020), care a cuprins un număr de 6049 de copii și adolescenți cu vârsta între 6-17 ani, a evidențiat că, prezența hipertensiunii arteriale la un părinte și/sau ambii părinți a corelat pozitiv cu valori majorate ale tensiunii arteriale sistolice la descendenții acestora (OR : 1,28 , IC 95%:1,01-1,61) [19].

Natura multifactorială a hipertensiunii arteriale implică contribuția mai multor verigi patogenice, un rol deosebit fiind acordat disfuncției endoteliale. Endoteliul vascular este un strat continuu pe suprafața interioară a vaselor de sânge, iar timp îndelungat endoteliul a fost considerat exclusiv o barieră pasivă între fluxul de sânge și spațiul intercelular al peretelui vascular. Cu toate acestea, această teorie a fost revizuită după descoperirea lui J. Vane și S. Banting (1976-1977), care au demonstrat rolul endoteliului în sinteza substanțelor vasoactive, care promovează relaxarea miocitelor netede și inhibă agregarea plachetară [20]. Majoritatea funcțiilor din endoteliul vascular sunt promovate de NO care, are capacitatea unei activități endoteliale manifestată prin efect vasodilatator, antiproliferativ și antitrombotic [21,22]. Nivelul seric al NO la copiii din cercetarea noastră a evidențiat cele mai mici valori în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA+ (73,99  $\mu\text{mol/l}$ ), comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi IFA- (74,4  $\mu\text{mol/l}$ ) și lotul de control (91,51  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ). Concentrația S nitrosotiolilor plasmatici a fost cea mai majorată în lotul copiilor cu istoric familial agravat (4,02  $\mu\text{M/L}$ ) comparativ cu lotul copiilor fără istoric familial agravat (3,97  $\mu\text{M/L}$ ). Ambele loturi de cercetare au avut valori majorate semnificative statistic comparativ cu lotul de control (2,4  $\mu\text{M/L}$ ;  $p < 0,001$ ).

Prođușii finali de glicare avansată se asociază cu stresul oxidativ și hiperglicemie și sunt reprezentanții reacției de glicare a compușilor chimici cum ar fi glucidele, lipidele sau aminoacizii, cu un puternic impact asupra fibrelor de colagen. Drept rezultat, are loc afectarea producerii collagenului și scăderea elasticității peretelui vascular [23]. Prođușii finali de glicare avansată (PFGA) au avut nivele semnificativ mai înalte la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (329,65 $\pm$  17,2) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- (290,60 $\pm$ 18,88) și lotul de control (175,86 $\pm$ 8,09) ( $p < 0,001$ ).

Cercetările epidemiologice și datele studiilor observaționale, sugerează o asociere certă între cotele crescute de homocisteină și hipertensiunea arterială. Nivelului plasmatic majorat al homocisteinei activează mecanismele de creștere și proliferare a celulelor musculare vasculare netede, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de colagen și deteriorarea materialului elastic al peretelui arterial. Deasemenea, aceasta mediază inflamația și diminuează esențial sinteza și biodisponibilitatea de oxid nitric, care joacă un rol substanțial în menținerea tensiunii și reactivității vasculare [24]. Datele obținute în cercetarea noastră a evidențiat că, nivelul seric al homocisteinei a fost cel mai înalt în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,87 mol/L) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- (12,30 mol/L), datele fiind statistic semnificative ( $p < 0,05$ ), iar analiza comparativă cu lotul de control (6,75 mol/L) a evidențiat valori semnificativ mai mari în ambele loturi ( $p < 0,001$ ).

Prin urmare istoricul familial agravat, influențează apariția precoce a disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi cu exces ponderal, instalarea unor modificări patologice la nivelul peretelui vascular manifestat prin scăderea elasticității peretelui vascular și prezența aterosclerozei subclinice.

#### Concluzii:

1. =Copiii supraponderali și obezi cu HTA s-au afirmat prin instalarea disfuncției endoteliale estimate prin nivele circulante majorate ale PFGA, S- nitrosotiolilor și diminuate ale NO, iar prezența istoricului familial agravat s-a manifestat prin valori mai mari ale PFGA cu un nivel excedent de 57%.

2. =Nivelul seric al homocisteinei la copiii hipertensivi supraponderali și obezi este dublu peste control, iar istoricul familial agravat excelează printr-o creștere semnificativă cu 29% a markerului, comparativ cu lotul copiilor fără IFA, ceea ce evidențiază legătura patogenetică între hiperhomocisteinemie și activarea modificărilor la nivel endotelial.

#### Bibliografie

1. LI, Al., FANG, X., ZHANG, Yy. et al. Familial aggregation and heritability of hypertension in Han population in Shanghai China: a case-control study. In: *Clinical Hypertension*. 2019, vol.25 pp. 17. ISSN 1751-7176. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0122-z>.

2. GUPTA-MALHOTRA, Monesha, SHAHRUKH HASHMI, Syed, MICHELLE S. Barratt, et. al. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. In: *Blood Pressure*. 2018, vol. 27(5), pp. 289-296, ISSN 1651-1999. Disponibil: DOI: [10.1080/08037051.2018.1463818](https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1463818).

3. STEFANY, B.A., CAU, Rita C. Tostes. Vasoconstrictor Substances Produced by the Endothelium. In: *Endothelium and Cardiovascular Diseases*. 2018, vol. 8, pp. 115-125. ISBN 978-0-12-812348-5.
4. SERAVALLE, Gino, GRASSI, Guido. Review Obesity and hypertension. In: *Pharmacological Research*. 2017, vol.122, pp. 1-7. ISSN 1096-1186.
5. DOUGLAS, D. Thomas. Differential mitochondrial dinitrosyliron complex formation by nitrite and nitric oxide. In: *Redox Biology*. 2018, vol.15, pp. 277-283. ISSN 2213-2317.
6. TAIMING, Liu et al. Nitrite potentiates the vasodilatory signaling of S-nitrosothiols. In: *Nitric Oxide*, 2018 vol.75, pp. 60–69. ISSN 1089-8611.
7. STOMBERSKI, Colin T., et al. Protein S-nitrosylation: determinants of specificity and enzymatic regulation of S-nitrosothiol-based signaling. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2019, vol. 30 (10), pp.1331-1351. ISSN 1523-0864.
8. HE, Ming et al. Endothelial mechanobiology. In: *APL bioengineering*. 2020, vol. 4 (1), pp. 010904. ISSN 2473-2877. Disponibil: doi:10.1063/1.5129563.
9. GALLO, Giovanna, VOLPE, Massimo, SAVOIA, Carmine. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. In: *Frontiers in Medicine*. 2022, vol.8, pp.1-8. ISSN 2296-858X. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.798958>.
10. CHEN, Xiu-fang, et al. Effect of puerarin in promoting fatty acid oxidation by increasing mitochondrial oxidative capacity and biogenesis in skeletal muscle in diabetic rats. In: *Nutrition & diabetes*. 2018, vol. 8 (1), pp. 1-13. ISSN 2044-4052.
11. ADEL, Abdel-Moneim. Overview of Hypertension Pathophysiology: New Insights into Oxidative Stress and Cytokines Roles. In: *MedDocs eBooks*. 2020, pp.1-7. Disponibil: <http://meddocsonline.org>.
12. MARCELA, AS et al. Oxidative Stress and Biochemical Parameters in Childhood Obesity. In: *Austin J Nutri Food Sci*. 2018, vol6(1), pp.1097. ISSN 2381-8980.
13. BICHIR-THOREAC, Liliana, MĂTRĂGUNĂ, Nelea, COJOCARI, Svetlana. Estimarea unor markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat. In: *Buletinul AȘM. Științe Medicale*. 2019, vol. 61 (1), pp.195-200. ISSN 1857-0011. Disponibil: <https://doi.org/10.52692/1857-0011>.
14. CHORI, B.S., DANLADI, B., INYANG, B.A. et al. Hyperhomocysteinemia and its relations to conventional risk factors for cardiovascular diseases in adult Nigerians: the REMAH study. In: *BMC Cardiovasc Disord*. 2021, vol.21, pp.102. ISSN 1471-2261. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01913-x>.
15. LURBE, E., AGABITI-ROSEI, E., RUICKSHANK JK., C. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *J Hypertension*. 2016, vol. 34(10), pp.1887-920. ISSN1473-5598. Disponibil: doi:10.1097/HJH.0000000000001039. PMID: 27467768.
16. MAKITA, Z, BUCALA, R, RAYFIELD, EJ et al. Reactive glycosylation end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. In: *Lancet*. 1994, vol.343, pp.1519-1522. ISSN 0140-6736.
17. MUST, Aviva, JACQUES, Paul F., ROGERS, Gail et al. Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In: *Journal of Nutrition*. 2003, vol. 133 (8), pp. 2643-2648. ISSN 1541-6100.
18. BROWN, Eleanor D., et al. Economic instability and household chaos relate to cortisol for children in poverty. In: *Journal of Family Psychology*. 2019, vol. 33(6), pp.629. ISSN 0893-3200.
19. EAST, P. et al. Childhood socioeconomic hardship, family conflict, and young adult hypertension: The Santiago Longitudinal Study. In: *Social science & medicine*. 2020, vol. 253, pp. 112962. ISSN 0277-9536. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.112962>.
20. BERNATOVA, I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? In: *BioMed Res Intern*. 2014, vol.2014, pp. 598271. ISSN 17357136. Disponibil: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271>.
21. POPOVICI, M. COBEȚ, V. IVANOV, Victoria, TODIRAȘ, M. POPOVICI, I. Endotelial și patologia cardiovasculară. Elan-Poligraf. 2005, pp.1-196. ISBN 9975-9817-7-1.
22. AMBROSINO, Pasquale et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. In: *Journal of cardiovascular development and disease*. 2022, vol. 9 (5), pp. 136. ISSN 2308-3425. Disponibil: doi:10.3390/jcdd9050136.
23. MAYER, O., GELŽINSKÝ, J., SEIDLEROVÁ, J. et al. The role of advanced glycation end products in vascular aging: which parameter is the most suitable as a biomarker? In: *J Hum Hypertens*. 2021, vol. 35, pp. 240–249. ISSN 1476-5527. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0327-3>.
24. CALDEIRA-ARAÚJO, H. et al. Homocysteine Metabolism in Children and Adolescents: Influence of Age on Plasma Biomarkers and Correspondent Genotype Interactions. In: *Nutrients*. 2019, vol.11, pp.646. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi: 10.3390/nu11030646.

© HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, CĂLCĂI CORNELIA<sup>1,2</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, MARGA SEMION<sup>1</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>, GRÎU CORINA<sup>1,2</sup>, CUZNEȚ LUDMILA<sup>1,2</sup>, MIHAI-LEONIDA NEAMȚU<sup>4</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>

## ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ ȘI SCLEROZA MULTIPLĂ LA COPII: EVOLUȚIE ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC

<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

<sup>4</sup>Universitatea „Lucian Blaga”, Facultatea de Medicină, Sibiu, România

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** copil, encefalomielite acută diseminată (ADEM), scleroza multiplă

*Introducere.* Encefalomielite acută diseminată (ADEM) este o boală inflamatorie demielinizantă, probabil autoimună, cu debut acut sau subacut, prezentând leziuni multifocale ale sistemului nervos central (SNC). Scleroza multiplă (MS) este o boală inflamatorie cronică și progresivă, care, la fel afectează SNC, fiind diagnosticată, de obicei, la adulții tineri între 20 și 40 de ani, însă poate să apară și la copii după un puseu de presupus ADEM. *Scopul studiului* constă în evaluarea caracteristicilor clinice specifice primului episod demielinizant și aspectelor evolutive ale ADEM și MS, pentru determinarea factorilor tranziționali de prognostic. *Material și metode.* În cadrul unui studiu retrospectiv (2010 – 2022) au fost cercetate fișele medicale a 42 de copii și adolescenți (19 fete și 23 băieți), care au suportat o boală acută demielinizantă a SNC și s-au prezentat la primul episod al bolii cu o imagine anormală de rezonanță magnetică a creierului (RMN). Vârsta medie a celor cu ADEM a fost 6 ani și 8 luni, iar a celor cu MS – 14 ani și 7 luni. În studiu am utilizat definițiile propuse de Pediatric MS Study Group, privitor la noziologiile studiate. Diagnosticul de ADEM a fost confirmat după 3 luni de la debutul primului episod. Pacienților cu MS li s-a atribuit un diagnostic final după o urmărire pe termen lung. *Rezultate.* Dintre cei 42 de copii care au fost inițial confirmați cu ADEM la 3 luni distanță de la primul episod, doar 3 (7%) au prezentat forma multifocală a bolii. Până în prezent, 24 (57%) de copii au fost diagnosticați cu MS, iar 18 (43%) – cu ADEM. Durata urmăririi a fost de 6 ani și 8 luni la pacienții monofazici și de 5 ani și 6 luni la pacienții cu recidive ale bolii. Nici unul dintre pacienții cu MS n-a avut encefalopatie, în timp ce encefalopatia a fost prezentă la 13 (72%) dintre pacienții cu ADEM. Benzile oligoclonale din lichidul cefalorahidian (41,7%), indicele de imunoglobulină G crescut (75%) și leziunile ovoide perpendiculare periventriculare (58%) la etapa inițială a bolii au corelat cu rezultatul MS. Câteva caracteristici clinice diferă între ADEM și MS la prima prezentare; printre acestea encefalopatia, când este prezentă, infirmă cu siguranță diagnosticul de MS. *Concluzii.* Caracteristicile distincte ale MS și ADEM pot fi recunoscute la prezentarea inițială la majoritatea pacienților. Copiii care prezintă un prim eveniment demielinizant trebuie analizați cu atenție pentru factorii de risc cunoscuți ai MS și, dacă sunt prezenți, nu trebuie etichetați cu ADEM, ci considerați ca având un sindrom clinic izolat. Primul eveniment demielinizant poate fi un prim atac de MS, prin urmare, acești copii ar trebui monitorizați îndeaproape pentru viitoarele recidive și, neapărat, poate fi luat în considerare tratamentul precoce la pacienții cu risc ridicat de MS.

### SUMMARY

#### ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN: EVOLUTION AND PROGNOSTIC FACTORS

**Key words:** child, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), multiple sclerosis

*Introduction.* Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory demyelinating disease, probably autoimmune, with acute or subacute onset, presenting with multifocal lesions of the central nervous system (CNS). Multiple sclerosis (MS) is a chronic and progressive inflammatory disease, which also affects the CNS, being usually diagnosed in young adults between 20 and 40 years old, but it can also appear in children after a suspected ADEM. *The purpose of the study* is to evaluate the specific clinical characteristics of the first demyelinating episode and the

evolutionary aspects of ADEM and MS, to determine the transitional prognostic factors. *Material and methods.* In a retrospective study (2010 - 2022), the medical records of 42 children and adolescents (19 girls and 23 boys) who suffered from an acute demyelinating disease of the CNS and presented at the first episode of the disease with an abnormal magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. The average age of those with ADEM was 6 years and 8 months, and of those with MS – 14 years and 7 months. In the study, we used the definitions proposed by the Pediatric MS Study Group, regarding the nosologies studied. The diagnosis of ADEM was confirmed 3 months after the onset of the first episode. MS patients were assigned a final diagnosis after long-term follow-up. *Results.* Among the 42 children who were initially confirmed with ADEM 3 months after the first episode, only 3 (7%) presented the multifocal form of the disease. To date, 24 (57%) children have been diagnosed with MS, and 18 (43%) – with ADEM. The duration of follow-up was 6 years and 8 months in monophasic patients and 5 years and 6 months in patients with recurrent disease. None of the MS patients had encephalopathy, whereas encephalopathy was present in 13 (72%) of the ADEM patients. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands (41.7%), elevated immunoglobulin G index (75%), and periventricular perpendicular ovoid lesions (58%) at baseline correlated with MS outcome. Several clinical features differ between ADEM and MS at first presentation; among this encephalopathy, when present, definitely refutes the diagnosis of MS. *Conclusions.* The distinct features of MS and ADEM can be recognized at initial presentation in most patients. Children presenting with a first demyelinating event should be carefully screened for known MS risk factors and, if present, should not be labeled with ADEM but considered to have an isolated clinical syndrome. The first demyelinating event may be a first MS episode, therefore these children should be closely monitored for future relapses, and early treatment may definitely be considered in patients at high risk of MS.

**Introducere.** Encefalomielita acută diseminată (ADEM) este o boală inflamatorie, de obicei cunoscută ca o tulburare inflamatorie demielinizantă monofazică a SNC, probabil autoimună, cu debut acut sau subacut, prezentând leziuni multifocale ale sistemului nervos central (SNC). ADEM apare, de obicei, în urma unei infecții virale sau imunizări. Recuperarea completă după ADEM este raportată la 57 la 89%. Scleroza multiplă (MS) este o boală progresivă mediată imun, care, la fel afectează SNC, fiind diagnosticată, de obicei, la adulții tineri între 20 și 40 de ani, însă poate să apară și la copii după un puseu de ADEM. MS se consideră a fi o boală inflamatorie cronică a SNC determinată prin pierderea mielinei, asociată cu grade variate de leziuni axonale care se caracterizează prin atacuri recurente de disfuncție neurologică [1, 2, 3, 4].

De mai mult timp se studiază relația dintre MS și ADEM, care este una complicată. Însă, există multe dificultăți în a le distinge la episodul clinic inițial, în special la copiii mici. Cu toate acestea, este foarte important să fie făcută o distincție precisă dintre aceste două patologii, dat fiind faptul că agenții imunomodulatori, administrați precoce, pot reduce exacerbările, care se vizualizează prin progresia manifestărilor imagistice. În acest mod poate fi redusă, într-o oarecare măsură, și progresia dizabilității în MS [1, 2]. Pentru a aprecia gradul de progresie al oricărei patologii sunt necesare careva examinări, cum sunt, de exemplu, markerilor biochimici. În ambele patologii, atât în ADEM cât și în MS astfel de date lipsesc. De aceea, pentru a încerca să se distingă cele două boli la debut, sunt folosite datele clinice și paraclinice. Cu siguranță, cea mai bună modalitate de a determina diagnosticul,

este urmărirea clinică pe termen lung al fiecărui pacient, în special, al copiilor. La momentul actual, datele din literatura de specialitate recomandă evaluarea pacienților un timp mai îndelungat. Recent Grupul Internațional de Studiu pentru Scleroza Multiplă Pediatrică (IPMSSG) a propus definiții consensuale și criterii de diagnostic pentru ADEM în practica clinică. În acest context, experiența clinică acumulată pe parcursul anilor a dus la o mai bună recunoaștere a MS cu debut pediatric, dar și a afecțiunilor conexe. [1, 2, 4, 5].

**Scopul studiului** constă în evaluarea caracteristicilor clinice specifice primului epizod demielinizant și aspectelor evolutive ale ADEM și MS, pentru determinarea factorilor tranziționali de prognostic.

**Material și metode.** În cadrul unui studiu retrospectiv (2010 – 2022) au fost cercetate fișele medicale ale 42 de copii și adolescenți (19 fete și 23 băieți), cu vârsta medie 7 ani și 8 luni, care au suportat o boală acută demielinizantă a SNC și s-au prezentat la primul epizod al bolii cu o imagine anormală de rezonanță magnetică a creierului (RMN). În studiu am utilizat definițiile propuse de Pediatric MS Study Group, privitor la nozologiile studiate. Au fost utilizate toate codurile atribuite episoadelor demielinizante acute și am revizuit majoritatea dosarelor medicale pentru a valida ADEM. Diagnosticul de ADEM a fost confirmat după 3 luni de la debutul primului epizod. Au fost îndeplinite criteriile de diagnostic ale ADEM în conformitate cu criteriile de consens ale Grupului Internațional de Studiu al MS Pediatric (IPMSSG). Pacienților cu MS li sa atribuit un diagnostic final după o urmărire pe termen lung.



Criteriile de includere în studiu se bazează pe recomandările de diagnostic pentru ADEM făcute în 2013 de Grupul Internațional de Studiu pentru Scleroza Multiplă [3]. Următoarele elemente clinice și radiologice sunt necesare pentru diagnosticul ADEM:

1. Un prim eveniment clinic din partea SNC, care este polifocal și presupus de origine inflamatorie demielinizantă.

2. Encefalopatia, care nu poate fi explicată prin febră, tulburări sistemice sau printr-o afecțiune postictală.

3. O atenție deosebită a fost acordată următoarelor caracteristici clinice: prezența tulburărilor motorii sau senzoriale, simptome cerebeloase, deficite ale nervilor cranieni, tulburări de vedere, tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire, convulsii, tulburări de comportament, tulburări de conștiință și comă.

4. Pentru fiecare pacient sunt necesare investigațiile suplimentare: un sindrom inflamator la prima probă de sânge (proteina C reactivă mai mare de 1 mg/dl, leucocitoză mai mare de 11.000/microl), anomalii la nivelul LCR (numărul de celule crescute), nivel de proteine mai mare de 0,45 g/l și o electroencefalogramă anormală (EEG).

5. Nici un element clinic sau radiologic nou nu apare la mai mult de 3 luni de la debutul bolii;

6. RMN cerebrală (imagistică prin rezonanță magnetică) este anormală în faza acută care poate dura până la trei luni, cu leziuni difuze și slab demarcate în substanța albă și eventual în ganglionii bazali și talamus.

7. Elemente de tratament: contează timpul dintre apariția simptomelor și începerea corticoterapiei, doza administrată de corticosteroid, durata corticoterapiei și administrarea de imunoglobuline intravenoase (IgIV).

**Rezultate.** În studiu am obținut informații detaliate din fișa de examinare despre fiecare pacient evaluat. A fost înregistrat diagnosticul atribuit după urmărire prelungită. Au fost făcute distincții ale rezultatelor acumulate între pacienții cu ADEM monofazică și recidivantă. Prin recidivă se subînțelege dezvoltarea de simptome noi sau de leziuni noi la imagistica prin RMN a creierului, într-un loc diferit al SNC, care au apărut peste 4 săptămâni de la debut (modificat după criteriile McDonald) [7]. N-au fost considerate ca fiind o recădere adevărată episoadele repetate cu simptome identice ca și în prezentarea inițială, însă fără noi leziuni la RMN. Examinările RMN repetate au fost efectuate la toți pacienții cu un curs recidivant al bolii și cu focare cerebrale noi. Dintre cei 42 de copii care au fost inițial suspecți pentru ADEM la primul episod al bolii, doar 3 (7%) au prezentat forma multifocală (au îndeplinit criteriile IPMSSG privind encefalopatia și deficitele neurologice polifocale). Până în prezent, 24 (57%) de copii au fost diagnosticați cu MS, iar 18 (43%)

cu ADEM. Durata urmăririi a fost în mediu de 5 ani și 6 luni la pacienții cu ADEM monofazică și de 6 ani și 6 luni la pacienții recidivanți. Niciunul dintre pacienții cu MS n-a avut encefalopatie, în timp ce encefalopatia a fost prezentă la 13 (72%) dintre pacienții cu ADEM.

Benzile oligoclonale din lichidul cefalorahidian, indicele de imunoglobulină G crescut (75%) și leziunile ovoide perpendiculare periventriculare la etapa inițială a bolii au corelat cu rezultatul MS. Benzile oligoclonale în lichidul cefalorahidian (LCR) au fost prezente la etapa inițială la 41,7% din pacienții cu MS, iar indicele de imunoglobulină G era crescut la 75% cazuri. Aproape toți dintre copiii cu MS aveau imagistica prin RMN cerebrală anormală, determinată de leziunile ovoide perpendiculare periventriculare (PVP-OL) (58%). Aceste rezultate au corelat cu diagnosticul MS. Doi copii cu modificări imagistice PVP-OL din cei cu ADEM, examinați la evaluările repetate, au avut risc de conversie în MS. Câteva caracteristici clinice diferă între ADEM și MS la prima prezentare; printre acestea encefalopatia, când este prezentă, infirmă cu siguranță diagnosticul de MS. Dintre toți cei 18 (43%) de copii cu ADEM, 7 (39%) din cazuri au avut sechele neurologice după o urmărire medie de 5 ani și 6 luni. Trei au progresat spre ADEM multifazică, iar unul – la MS. La toți copiii cu ADEM au fost aplicate criteriile de consens IPMSSG.

După evaluarea rezultatelor obținute și stabilirea diagnosticelor finale, am făcut compararea caracteristicilor inițiale între pacienții cu ADEM și MS. Variabilele evaluate au inclus vârsta, sexul, rasa, antecedentele familiale de MS, prezentarea simptomelor, infecția anterioară sau imunizarea; la fel și prezența benzilor oligoclonale în LCR, indicele imunoglobulinei G (IgG), numărul de leucocite, proteinele și localizarea leziunilor la RMN cerebrală, precum și prezența PVP-OL.

Grupul cu ADEM monofazic (15 copii) nu au prezentat recidivă peste 3 luni de la primul episod. Un pacient a avut recurența simptomelor de encefalopatie similare cu cele prezente la evenimentul inițial la 6 luni de la debut. Studiile imagistice repetate nu au arătat nicio leziune nouă. S-a atribuit tuturor diagnosticul de ADEM forma monofazică, deoarece niciunul dintre evenimente n-a prezentat o recidivă adevărată.

Au fost comparate caracteristicile prezentării inițiale a bolii. Vârsta medie a pacienților cu ADEM a fost de 6 ani și 8 luni, iar a celor cu MS – 14 ani și 7 luni. La fel, vârsta de debut a bolii a fost semnificativ mai mare la pacienții cu MS ( $p < 0,002$ ). Raporturile bărbați/femei, a fost similar în ambele loturi. Istoricul infecției anterioare sau imunizarea au fost diferite între cele două grupuri, frecvent prezente la copiii cu ADEM ( $p < 0,001$ ). Istoricul familial de

MS a fost prezent la cinci (21%) din cei 24 de pacienți cu MS, la cei cu ADEM niciun pacient n-a avut antecedente de MS ( $p=0,01$ ).

Simptomele clinice precum, encefalopatia (72%,  $p=0,001$ ), febra (28%,  $p<0,01$ ) și convulsiile (39%,  $p<0,01$ ), au fost diferite semnificativ între grupul cu ADEM, comparativ cu MS (niciun pacient n-a prezentat encefalopatie). Alte simptome neurologice nu s-au dovedit a fi semnificativ diferite între cele două grupuri. Unul din simptomele frecvente la pacienții cu MS a fost notată parestezia (33,3%). În grupul de copii cu ADEM sindromul clinic izolat (cazurile fără encefalopatie inițială) – 3, au avut un risc crescut de conversie în MS. Unele studii sugerează că copiii fără encefalopatie (cu sindrom clinic izolat) au o probabilitate semnificativ mai mare de a fi diagnosticați mai târziu cu MS ( $p=0,001$ ) [1].

Studiul LCR a fost disponibil la toți pacienții. Rezultatele LCR privitor la numărul de celule albe și valorile proteinelor au fost similare în grupul cu ADEM și MS. Studiile benzilor oligoclonale la epizodul inițial au fost pozitive la zece (41,7%) din 24 de pacienți cu MS, în timp ce niciun pacient cu ADEM n-a prezentat benzi oligoclonale pozitive ( $p = 0,01$ ). Valorile IgG au fost mai frecvent crescute (75%) la pacienții cu MS, comparativ cu cei cu ADEM (22%,  $p=0,001$ ). Evoluția ADEM în cazurile cu IgG crescută a fost prelungită (mai mult de 8,5 săptămâni).

Rezultatele înregistrărilor RMN inițial au fost prezente la toți cei 42 de copii evaluați, care au avut modele imagistice anormale. La pacienții cu ADEM rezultatele au prezentat leziuni difuze și slab demarcate în substanța albă și eventual în ganglionii bazali și talamus și alte regiuni ale creierului. Cea mai afectată regiune la pacienții cu MS a fost substanța albă periventriculară, caracterizată în principal prin PVP-OL (58%), 8 pacienți cu MS n-au avut astfel de modificări, iar la 2 – rezultate normale inițial, în evoluție – modificări caracteristice. Niciun pacient din grupul ADEM nu s-a prezentat imagistic cu PVP-OL ( $p<0,001$ ).

**Discuții.** Deoarece primul epizod al ADEM poate fi identic cu cel al MS, diferențierea în copilărie a acestor două patologii are implicații prognostice și terapeutice importante.

Se cunoaște că ADEM este o boală inflamatorie demielinizantă, probabil autoimună, cu debut acut sau subacut și prezintă leziuni multifocale ale SNC [3, 8, 9]. Unele studii relatează că ADEM la copii este precedată la 71 până la 77% dintre pacienți de o infecție sau o vaccinare [10]. Datele de incidență a acestei boli relatează de la 0,07 până la 0,4/100.000/an pentru populația pediatrică [3, 11]. Raportul pe sexe M:F este între 1,2:1 și 1,6:1 [4, 8, 10].

Cel mai frecvent diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice și imagistice [11]. Rata de supraviețuire este aproape de 100% [11, 12]. Deficitele reziduale persistă la 17 până la 43% dintre pacienți prin următoarele manifestări: tulburări motorii, senzoriale, vizuale sau cognitive, modificări comportamentale sau convulsii [4, 10, 12].

În unele cazuri există riscul de recidivă sau de evoluție a ADEM spre MS. De obicei, ADEM este monofazic [3, 6, 13]. Însă, poate fi observată o recidivă până la 25% din cazuri. În astfel de cazuri este vorba de encefalomielita diseminată multifazică sau MDEM [3, 4, 10, 12]. Studiile au constatat că proporția pacienților care vor evolua spre MS poate fi de până la 33% [3, 4, 13]. Factorii care pot influența riscul de a dezvolta MDEM sau MS după ADEM au fost investigați în mai multe studii [4, 14]. Pentru o mai bună înțelegere a fiziopatologiei complexe a ADEM și a factorilor implicați în apariția sechelelor și a deficitelor reziduale au fost efectuate unele studii care ar putea avea implicații în îngrijirea medicală pentru acești pacienți.

În unul din studii a fost revizuit retrospectiv un lot de 36 de pacienți diagnosticați cu ADEM. Au fost determinate semnele/simptomele clinice, rezultatele examenului lichidului cefalorahidian (LCR) și cele ale scanărilor imagistice prin RMN cerebrală. Au fost comparate constatările între pacienții care s-au prezentat sau nu s-au transformat în MS. Studiul a constatat că este dificil de prezis din prezentările clinice inițiale ale pacienților cu ADEM riscul de a se converti în MS. Problemele sunt determinate de faptul că rezultatele clinice la pacienții cu ADEM nu arată nicio diferență semnificativă între cele două grupuri de pacienți (ADEM și MS). În plus, rata de conversie de la ADEM la MS nu este atât de crescută (11%) după o perioadă medie de urmărire de 28,36 luni. Iar dintre pacienții care au îndeplinit criteriile McDonald modificate – 19 de cazuri, doar 21% (4) dintre acești pacienți au dezvoltat ulterior MS [14].

Rezultatele noastre au arătat că în cohorta copiilor cu afecțiuni demielinizante MS este ușor mai frecventă – 24 (57%) de copii, decât ADEM – 18 (43%). Experiența clinică comună și literatura în acest domeniu reflectă că, la primul epizod de boală diferențierea între aceste nozologii poate fi limitată. Identificarea pacienților cu risc ridicat de dezvoltare a MS este crucială pentru a fi efectuat un tratament timpuriu. Cu acest scop este necesar de evaluat markerii de apreciere a unui astfel de risc. Nu întotdeauna capacitatea de a oferi un diagnostic precoce definitiv este posibilă. În acest sens există multe studii care raportează caracteristicile clinice și radiologice ale ADEM la copii [1, 12, 14]. Însă, practic există puține studii care au efectuat o comparație directă între cele două boli [1]. Privitor la MS, anterior au fost revizuite principalele caracteristici

distinctive [15], totodată, au fost publicate definiții consensuale vizavi de forma de boală pediatrică și tulburările asociate acesteia [1, 6, 13].

În studiul nostru am apreciat că ADEM apare la copiii cu vârstă mai mică comparativ cu MS pediatrică, care se dezvoltă la o vârstă mai mare a copilului. Privitor la ADEM, vârsta la debut a bolii în studiul nostru este similară cu datele din alte studii [1,2,10,11,16, 17]. Cel mai mic copil din studiul nostru care a dezvoltat ADEM a avut vârsta de 5,5 luni. La fel, rezultatele studiului nostru au arătat că vârsta la debutul MS s-a dovedit a fi mai mare decât în alte studii, 12 ani [18]. Aceste rezultate posibil se datorează, cel mai probabil, numărului mic de cazuri examinate de noi a copiilor cu vârsta mai mică de 10 ani.

O importanță mare pentru diagnosticul de MS au antecedentele familiale. Astfel, istoricul familial de MS în cohorta examinată de noi a fost de relativ frecventă – la 5 (21%) pacienții care au dezvoltat ulterior MS. În unele studii istoricul familial este raportat ca fiind 23% [1], în alte studii acest risc a fost raportat ca 21% [19] și 8% [18]. Astfel, istoricul familial de MS este desemnat a fi un factor de risc pentru diagnosticul MS [20].

Conform ultimelor date, unul dintre criteriile propuse de Grupul de Studiu Pediatric pentru diagnosticul ADEM este prezența encefalopatiei. De obicei, encefalopatia se asociază cu ADEM. În studiul realizat de noi 72% din copiii cu ADEM au prezentat encefalopatie. Nici unul din copiii cu MS din studiul nostru nu a avut encefalopatie la debutul bolii. Vizând aceste rezultate (28% din cei cu ADEM fără encefalopatie), conștientizăm că, absența encefalopatiei nu exclude ADEM. Prin urmare, în timp ce criteriul de prezență a encefalopatiei la debutul ADEM crește suspiciunea de diagnostic a bolii, absența acestui criteriu nu exclude acest diagnostic. În perioada de urmărire pacienții din studiul nostru care au prezentat semne tipice pentru ADEM (encefalopatie) s-au comportat similar, indiferent dacă au avut sau nu acest simptom, la fel ca și în alte studii [1].

Am menționat anterior că pacienții cu MS n-au prezentat encefalopatie, acest lucru fiind în concordanță cu definițiile actuale. Encefalopatia prezentă la momentul declanșării primului epizod demielinizant, cu siguranță că va sugera ADEM, care poate fi mai mult probabil prezent în comparație cu MS, prezentă la un copil fără encefalopatie. Modificările prezente la un copil cu encefalopatie, precum tulburările de conștiență, cele cognitive, convulsiile etc. asociate cu rezultate imagistice caracteristice vor fi sugestive în favoarea unui diagnostic de ADEM [21]. Cu toate acestea, prezența sau absența encefalopatiei

nu poate elimina riscul unui diagnostic de MS în evoluție, care este posibil să apară la un pacient cu recidivă ulterioară [1].

Conform definiției propuse de IPMSSG, grupul de consens pediatric a recomandat termenul limită de 3 luni pentru definitivarea diagnosticului de ADEM. Termenul acceptat permite evoluarea diagnosticului în funcție de simptomele noi apărute, sau cele fluctuante la scurt timp după prima prezentare, care uneori pot fi legate de retragerea steroizilor [8]. Astfel, acest termen considerându-se foarte util din punct de vedere al prognosticului.

În unul din studii autorii menționează că criteriile de diagnostic ale ADEM n-au permis confirmarea diagnosticului de ADEM forma multifazică, deoarece în toate cazurile recidivante, indiferent de prezența sau lipsa encefalopatiei, s-a diagnosticat ulterior MS [8]. Printre pacienții urmăriți de noi doar în 3 cazuri a fost suspectată forma multifazică a ADEM. Din acești pacienți, 1 a decedat la termenul de 2 ani de la debutul bolii, iar unul a fost confirmat cu MS mai târziu. Consensul pediatric cu privire la definițiile ADEM recomandă luarea în considerație a manifestărilor clinice evolutive atunci când este vorba de forma multifazică. ADEM unifazică ar trebui să fie urmată de noi fenomene cu implicarea unor noi zone anatomice cu prezentare polisimptomatică, inclusiv encefalopatie, pentru a urma criteriile MDEM [8]. În studiul nostru 3 pacienți cu ADEM au prezentat encefalopatie recidivantă în timpul urmăririi. Prin urmare, ei au îndeplinit criteriile pentru MDEM. Privitor la datele din studiile de specialitate, diagnosticul MDEM rămâne încă cel mai controversat, iar distincția dintre MDEM și MS poate fi foarte dificilă în absența unor markeri specifici. Nu este clar dacă MDEM există ca fenotop distinct, posibil că da, și, poate reprezenta o parte foarte mică a pacienților cu ADEM. Cu toate că, ADEM care are o evoluție în mai multe faze, dar și cel recurent, pot fi considerate boli restrânse care nu sunt asociate cu demielinizarea cronică recidivantă, totuși, acest lucru trebuie conceptualizat [22].

Unul din criteriile diagnosticului ADEM și MS este prezența pe tablourile imagistice a focarelor demielinizante. Unele studii relatează că prezența pe tabloul RMN a leziunilor caracteristice PVP-OL sugerează un diagnostic puternic de MS pediatrică. Una dintre cele mai caracteristice trăsături imagistice sugestive pentru MS este determinat de localizarea periventriculară și pericaloasă, dar și trăsăturile ovoide ale leziunilor perpendiculare pe marginea ventriculară (numite degetele lui Dawson – Dawson's fingers). Acestea sunt recunoscute ca fiind dintre cele mai semnificative trăsături ale MS [23, 24], nefiind în prezent incluse în MS la adulți.

Privitor la ADEM, criteriile imagistice descrise în MS nu sunt caracteristice pentru această boală. Astfel, pe baza analizei efectuate în studiul nostru, nu au fost observate modificări imagistice specifice pacienților cu MS la cei cu ADEM. Cu regret, studiile nu stabilesc nici un criteriu radiologic definit pentru ADEM. Deși, există studii care au raportat unele modele radiologice ale ADEM [1, 21, 25]. De obicei, la copii regiunea periventriculară în ADEM este protejată și acest lucru se datorează particularităților de dezvoltare a sistemului nervos la ei. Acest fapt a fost evidențiat anterior în unele studii [4]. Totodată, unii autori au relatat că riscul celui de al doilea atac la copii a fost mai mare la cei cu leziuni ovoide perpendiculare localizate de-a lungul corpului calos [17]. În studiul nostru 2 copii cu astfel de modificări imagistice au prezentat un risc de transformare în MS.

De către specialiștii din domeniu se recomandă de a introduce primele modificări imagistice de tipul PVP-OL la copii, apărute inițial la primul eveniment demielinizant, ca fiind asociat cu un risc potențial crescut pentru MS. Acest sindrom ar trebui descris ca „sindrom izolat clinic sugestiv pentru MS”. Totodată, acești pacienți trebuie să fie urmăriți pentru un risc ridicat de diagnostic MS pozitiv. Mai mult, autorii sugerează că, prezența imagistică a PVP-OL la copiii cu proces demielinizant cerebral să se considere ca un criteriu de a nu include acești copii într-un diagnostic de ADEM, chiar și în prezența encefalopatiei. Se recomandă o urmărire clinică atentă și imagistică a acestor pacienți pentru a nu ezita un diagnostic de MS. Deși, PVP-OL sunt caracteristice la copiii mai mari [20]. Se consideră că RMN în regim FLAIR sagital este foarte util în depistarea PVP-OL [1, 22]. Totodată, modelele imagistice prin RMN cerebrală sunt mai puțin definite la copiii mai mici (<10 ani) cu MS [20], iar PVP-OL este posibil să nu se depisteze. În studiul nostru doar 3 copii cu MS au fost cu vârsta mai mică de 10 ani. Diagnosticul nu au fost aplicat la prima prezentare a bolii. Privitor la ADEM, diagnosticul a fost aplicat după 3 luni de la prima prezentare, iar celor cu MS, doar după câțiva ani de urmărire în retrospectivă. Astfel, acuratețea diagnosticului poate fi îmbunătățită pe baza unei perioade lungi de urmărire.

Pentru confirmarea diagnozei de MS rezultatele studiilor susțin că prezența benzilor oligoclonale în LCR corelează cu un rezultat pozitiv [1, 22]. Deci, majoritatea cercetătorilor recomandă implicarea în studii pe cohorte mai mari de pacienți pediatrici cu ADEM și MS cu debut precoce, pentru revizuirea caracteristicilor clinice, datelor de laborator (LCR) și imagistice, cu scop de determinare mai corectă a specificității variabilelor caracteristice fiecărei boli.

**Concluzii.** Caracteristicile clinice și imagistice distincte ale MS și ADEM pot fi recunoscute la prezentarea inițială la majoritatea pacienților. Copiii care prezintă un prim eveniment demielinizant trebuie analizați cu atenție pentru factorii de risc cunoscuți ai MS și, dacă sunt prezenți, nu trebuie etichetați ca fiind cu ADEM, ci considerați ca având un sindrom clinic izolat.

Pacienții cu ADEM ale căror rezultate de imagistică cerebrală îndeplinesc criteriile McDonald modificate pot avea un sindrom clinic izolat, având o probabilitate semnificativ mai mare de conversie spre MS. În schimb, pacienții ale căror rezultate nu au îndeplinit aceste criterii pot fi considerați ca având ADEM clasic, deoarece au o probabilitate mai mică de conversie spre MS.

Primul eveniment demielinizant poate fi un prim atac de MS, prin urmare, acești copii ar trebui monitorizați îndeaproape pentru viitoarele recidive și poate fi luat în considerare tratamentul precoce pentru pacienții cu risc ridicat. Criteriile recunoscute de către Pediatric Study Group în MS pot să nu se aplice în toate situațiile de ADEM.

Pentru confirmarea diagnosticului final se necesită o urmărire clinico-imagistică de cel puțin 3 luni. Iar privitor la MS se necesită perioade lungi de urmărire pentru a spori acuratețea diagnosticului. Deoarece nu există markeri biochimici caracteristici, distincția dintre ADEM și MS este făcută frecvent pe baza prezenței recăderilor în timpul urmăririi longitudinale. Definițiile ADEM și MS fiind disponibile, nu pot fi aplicate la prezentarea inițială, decât pentru a defini factorii de risc pentru rezultatul bolii. Este important de fiecare dată să încurajăm părinții și să le transmitem prognosticul probabil favorabil de ADEM.

Utilizarea rezultatelor studiilor prezente este un moment esențial pentru a avansa înțelegerea bolii demielinizante pediatrice. Recomandările existente ale Pediatric MS Group vor ajuta la reducerea la minimum a riscului de inconsecvență în diagnostic.

## Bibliografie

1. Gulay Alper, Rock Heyman, Li Wang. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *In: Dev Med Child Neurol.* 2009; 51(6): 480–486. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03136.x.
2. Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018, 17 (Issue 2): 162-173.
3. Soufiane Arktout. Prognosis Factors in Children with ADEM: Clinical, Biological, and Radiological

Features. *In: Radiology and Imaging Technology*. 2020. DOI: 10.23937/2572-3235.1510063

4. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children. *In: Brain*. 2000; 123: 2407–22.

5. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *In: Neurology*. 2002; 59:1224–31.

6. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. International pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related definitions. *In: Neurology*. 2007; 68(16 Suppl 2): S7–S12.

7. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *In: Ann Neurol*. 2001; 50:121–27.

8. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *In: Neurology*. 2007; 68: S7-S12.

9. Benetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *In: J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: i22-i28.

10. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *In: Neurology*. 2001; 56: 1308-1312.

11. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: Results of a nationwide survey. *In: Eur J Pediatr*. 2007; 166: 405-412.

12. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *In: Pediatrics*. 2002; 110: e21.

13. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Brenda Banwell, Tanuja Chitnis, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *In: Mult Scler*. 2013; 19: 1261-1267.

14. Liao MF, Huang CC, Lyu RK, CM Chen, HS Chang, et al. Acute disseminated encephalomyelitis that meets modified McDonald criteria for dissemination in space is associated with a high probability of conversion to multiple sclerosis in Taiwanese patients. *In: Eur J Neurol*. 2011; 18: 252-259.

15. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial

presentation help in establishing a correct diagnosis? *In: Arch Dis Child*. 2005; 90:636–39.

16. Anlar B, Basaran C, Kose G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *In: Neuropediatr*. 2003; 34:194–99.

17. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, et al. KIDMUS Study Group. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *In: J Pediatr*. 2004;144: 246–52.

18. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S Tardieu; on behalf of the KIDSEP Study Group. Prognostic factors for early severity in childhood multiple sclerosis cohort. *In: Pediatr*. 2006; 118:1133–39.

19. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *In: J Pediatr*. 1987; 111:359–63.

20. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu Marc on behalf of the Neuropediatric KIDSEP Study Group of the French Neuropediatric Society. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *In: Eur J Paediatr Neurol*. 2007; 11:90–95.

21. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn J. Acute disseminated encephalomyelitis. *In: Neurology*. 2007; 16(Suppl 2): S23–33.

22. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *In: Lancet*. 2007; 6:887–902.

23. Traboulsee AL, Li DK. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *In: Adv Neurol*. 2006; 98:125–46.

24. Simon JH. Update on multiple sclerosis. *In: Radiol Clin N Am*. 2006; 44:79–100.

25. Richer LP, Sinclair DB, Bhargava R. Neuroimaging features of acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *In: Pediatr Neurol*. 2005; 32:30–36.

## THE EVOLUTION OF MALARIA IN SOME CHILDREN DURING THE COVID-19 FROM ECUATORIAL AFRICA

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

<sup>2</sup>"Jeanne Ebori" Mother and Child University Hospital Center in Libreville, Republic of Gabon

### SUMMARY

**Keywords:** severe forms of malaria, cerebral malaria, anemia, parasitemia, child.

**Introduction.** Severe forms of malaria are a major public health issue and a constant topic of discussion in intertropical Africa. Because of the Sars-CoV-2 pandemic situation, the accessibility to medical services of the population decreased, offering an additional risk for a higher number of deaths considering this disease. Furthermore, due to the high porosity of the borders, increased number of refugees on the European continent, and intense intercontinental migration, the risk of spreading this "exotic" disease, potentially deadly, among Europeans without warning, is very high, while knowledge and experience in conducting diagnosis and treatment among practitioners are insufficient, becoming a crucial necessity for decision-makers in public health. **Methods.** The study was performed within the level of the Emergency Department of the Mother and Child University Hospital of „Jeanne Ebori”. Have been assessed observation sheets of children, hospitalized, for two years with malaria caused by Plasmodium falciparum who met one or more criteria of the severe form rating according to the WHO were evaluated. **Results.** Out of 134 children, 71 were girls and 63 boys. The most frequent serious cases were, cerebral malaria - 101(75,4%) and the parasitic, and anemic form - 33(24,6%). Out of the total number of deaths, 21 (84%) died in the first 48 hours of hospitalization. In the subgroup of the deceased children, hepatomegaly was significantly more frequent (88,0%) than in the subgroup of those who survived (2,8%) ( $\chi^2=97,38$ ;  $p=0,000$ ; RR - 31,97;  $\text{I}\ddot{\text{I}}$ :10,38 - 98,51). II and III degree splenomegaly according

According to Hackett's classification, II and III-degree splenomegaly were the most frequently found in the subgroups of the children who survived, consisting, probably, a predictable symptom, favorable for survival. Leukocytosis was more pronounced in the subgroup of the children under one year and those, between the ages of 5 - 15 years ( $12,1\pm 4,8$  vs  $7,2\pm 1,6$ ;  $F=32,78$ ;  $p=0,000$ ). Hemorrhagic syndrome was met more frequently in the paludism cases, without affecting the central nervous system (27,3% vs 9,9%;  $\chi^2=6,17$ ;  $p=0,013$ ; RR = 0,665;  $\text{I}\ddot{\text{I}}$ : 0,93 - 1,029). Deep acidotic breathing manifested more frequently in cerebral malaria, cases than to those, with classical malaria cases (24,8% vs 6,1%;  $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,020$ ; RR=1,304;  $\text{I}\ddot{\text{I}}$ :1,11 - 1,53). Out of the total number of children with severe forms of malaria, 59 (44,0%) were suffering from severe anemia, 57(42,5%) from moderate anemia, and only 18(13,4%) from mild anemia. All children with severe anemia required a hemotransfusion, and 16 (11,9%) of the children with Hb level  $\leq 8\text{g/dl}$ , tolerated the anemic condition with great hardships. **Conclusions.** In our study, cerebral malaria, anemic and parasitic was the most frequent severe form of malaria. Splenomegaly tells about a favorable evolution of the disease. On the other hand, hepatomegaly had a predictable unfavorable value, and the infestation with *P. falciparum* plays vital role and remains, without a doubt, one of the main risk factors of death for the children living in Gabon. **Author contribution:** A. V and JFDS participated equally in creating the concept, collecting data, supervising the quality of laboratory tests, file analysis, statistical analysis of the obtained data, and article description.

**Introduction.** Grave forms of malaria are a topic of current events and public health in intertropical Africa, representing approximately 25% of hospitalizations, being responsible for a 3-30% lethality and a high pediatric morbidity, which, in the Republic of Gabon, depending on the region, varies between 31 and 71%. [1,2,3]. In 2020, among the statistics for causes of death for children under five (5) years old, paludism had a 29% share, placed -first [4]. In this region of the globe, almost all malarial

episodes, including adults and children, were caused by Plasmodium falciparum, presenting a great range of resistance to conventional antimalarial drugs [5,6,7,8]. Every 30 seconds, a child dies of malaria [8]. According to Reuters, Covid-19's impact led to the growth of this number, due to the interrupted access to some medical services, contributing to the last instance to dramatic growth of the deaths (69.000) between 2019 and 2020 [4]. The situation remains precarious, malarial damage

reaching shocking levels, and the convergence of several risk factors represents supplementary challenge against the efforts to control the disease. The COVID-19 pandemic continues to cause harm, and the pace of economic recovery remains uncertain. Without immediate action, the base goals for 2030 of WHO is global technic strategy for measles 2016-2030 will not be reached, making room for more failures to be registered [4]. The high porosity of borders, intense migration, global warming, and the unfavorable epidemiologic state, act negatively on the level and morbidity structure of the European population, including the Republic of Moldova, causing the number of import cases of paludism to rise [9-17].

**Research goal.** We investigated the epidemiologic aspects, climacteric, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary of the severe forms of paludism caused by *Plasmodium falciparum* for children of different ages at the level of the Emergency Department (DE) of the Jeanne Ebori Mother and Child University Hospital in Libreville (JEMCUH) in the pandemic condition of SARS-CoV-2.

**Methods and material used.** It is an analytical, unicentric, retrospective study held between Feb 1-Dec 31 and Jan 1- Dec 31, 2019, based on 134 observational files of children-ages 0 and 15 years, hospitalized in the emergency department (pediatric reanimation and intensive therapy, observation, and small shock) of JEMCUH, including 71(52,98%) girls (F) and 63 boys (M) for measles due to *Plasmodium falciparum* having a positive thick drop and at least one of the criteria of gravity reiterated by WHO.

The measles diagnostic caused by *Plasmodium falciparum* (PF) and parasitaemia was determined, using a thick drop colored with 20% Giemsa. Parasitemia was expressed in the number of asexual forms of PF per  $\mu\text{l}$  [19]. The test was considered negative if no asexual forms of *Plasmodium falciparum* were present in 100 fields of power. The patients were classified depending of 6 types of parasitemia:  $<1.000$  parasites (p) /  $\mu\text{l}$ ,  $1.000-99.999$  p/  $\mu\text{l}$ ,  $10.000-99.999$  p/  $\mu\text{l}$ ,  $100.000-249.999$  p/  $\mu\text{l}$  and  $\geq 250.000$  p/  $\mu\text{l}$ . Determine the level of hemoglobin (Hb) was effectuated using the Coulter control (SKTS, Coulter Corporation). Children with the Hb concentration less than 11 g/dl were considered anemic and classified after WHO: severe ( $\text{Hb} < 5$  g / dl); moderate ( $5 < \text{Hb} < 8$  g / dl); light ( $8 \leq \text{Hb} < 11$  g / dl). Besides the thic drop, the laboratory investigations included, the rapid diagnostic test (RDT) pan-specific pLDH (*Plasmodium* Lactate

dehydrogenase) that permitted tracing all parasites present in Gabon. Was evaluated: glycemia, especially in patients with irregular conscience, cerebrospinal fluid examination, performed haemoleukogram, blood type and residual factor, urea and creatinine, transaminases, total bilirubin, and its fractions, ionogram, blood gas, pH and alkaline plasma reserves, plasma lactate concentration, chest x-ray. A low level of glycemia was considered when the glycemia was  $< 2,2$  mmol/l. Impaired kidney function – when creatine  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$ ; Acidosis – when sanguine Ph  $< 7,35$  or bicarbonates  $< 15$  mmol/l; Hyperlactatemy – when plasma lactations  $> 4$  mmol/l; Hiperparasitemia when the parasite density exceeded 200 000 p/ $\mu\text{l}$  of blood.

**Study area.** JEMCUH is situated in the center of Libreville, the capital of Gabon, where the climate is wet and tropical. In this zone, malaria transmission is perennial, caused mainly by *Plasmodium falciparum*, with an entomological inoculation rate of approximately 50 infectious stings per person per year [20]. Meteorological data was downloaded from Freemeteo [21]. March-May and October-November are the rainiest months of the year. [21].

**Inclusion criteria.** In the study were included only those with a positive result of the thick drop for *Plasmodium falciparum* and the presence of one or more criteria of severity by WHO [22,23,18].

**Exclusion criteria.** The study excluded all patients whose thick drop and RDT tracked other plasmodia than PF, such as forms that did not include in the reiterated categories by WHO as grave paludism.

**Data analysis.** The patient's demographic clinic, and laboratory were recorded on a standardized data entry form in the internal GYM FOCIS system. Obtained indices were analyzed with Stata 9.2 (Stata Corporation, College Station, TX USA). The differences between the groups were evaluated using Pearson  $\chi^2$ . In case of non-compliance with the confirmed restrictions, the exact Fisher test, Student's t-test, and analysis of variants (ANOVA) or Kruskal-Wallis test were calculated as appropriate, the relative risk with confidentiality intervals being equal to 95% (95% CI). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results.** 134 observational files of hospitalized children during March - December 2018 (56 children) and from January to December 2019 (78 children) were analyzed (tab.1)

Table 1

**Distribution of children according to age and sex**

Age	Gender		Total
	F	B	
0-12 months	7±0.5* 14 (19.7%)	9±0.3* 14 (22.2%)	8±1.1 28 (20.9%)
1-5 years	3.1±1.8* 49 (69.0%)*	4.8±0.2* 31 (49.2%)*	3.8±1.6 80 (59.7%)
5-15 years	11.7±3.5 8 (11.3%)*	9±4.8 18 (28.6%)*	9.8±4.6 26 (19.4%)

$\chi^2 = 7,4$ , gl: 2,  $p = 0.024$  \* Statistic difference on a level of  $p < 0.05$

Analysis has shown that the majority of families with sick children – 86(64,2%), have addressed to the Emergency department (ED) on their own, 32(23,9%) being

forwarded to different consultation centers and offices, and only 16 (11,9%) were forwarded to other hospital structures (tab. 2).

Table 2

**Status and manner of addressing children to ED**

Method of addressing and the condition of the children	F n: 71	B n: 63	Total n: 134
<b>On their own</b>	52 (73.2%)	34 (54%)	86 (64.2%)
<b>General doctors</b>	12 (16.9%)	20 (31.7%)	32 (23.9%)
<b>Transferred from other hospital centers</b>	7 (9.9%)	9 (14.3%)	16 (11.9%)
<b>Grave state, including:</b>	71 (100%)	63 (100%)	134 (100%)
<b>Comatose state</b>	14* (19.7%)	23* (36.5%)	37 (27.6%)
<b>Agonizing state</b>	2 (2.8%)	5 (7.9%)	7 (5.2%)
<b>Total dead, inclusive:</b>	12 (16.9%)	13 (20.6%)	25 (18.7%)
<b>Died within 24 hours of addressing</b>	6 (50%)	3 (23.1%)	9 (36%)
<b>Died within 48 hours of hospitalization</b>	3 (25%)	9 (69.2%)	12 (48%)
<b>Died after 48 hours of hospitalization</b>	3 (25%)	1 (7.7%)	4 (16%)

\* Statistical difference at  $p < 0.05$ .

66 (49,1%) of children were admitted to the hospital during the rainy season. Out of the total number of analyzed cases, 25 (18,7%) ended up in death, including 14 (10,4%) in 2018 and 11 (8,2%) in 2019. Total deceased in the first 24 hours was 9 (36%), 12 (48%) within 48 hours, and 4(16%) later than 48 hours from the time of hospitalization in the ED centers. As a result, 21(48%) of children have died within 48 hours from addressing at ED.

Children's fever from the deceased group (tab. 3) was statistically significant than the one where the children had survived ( $37,7^{\circ}\text{C} \pm 1,1$ );  $F=8,76$ ;  $p=0,004$ . In children with cerebral malaria, the temperature was statistically significantly higher ( $38,6^{\circ}\text{C} \pm 1,2$ ) than in those who showed no apparent signs of damage to the central nervous system ( $37,9^{\circ}\text{C} \pm 1,3$ );  $F=8,12$ ;  $p=0,005$ .



Table 3

**Clinical symptomatology of cerebral malaria and the deceased**

Symptomatology	Children with cerebral malaria n: 101	Children without cerebral malaria n: 33	RR, II	Deceased children n: 25	Children who survived n: 109	RR, II
<b>Sudden debut</b>	18 (17.8%)	6 (18.2%)		9 (36.0%)*	15 (13.8%)*	2.58 (1.30-5.13)
<b>Progressive / slow onset</b>	83 (82.2%)	27 (81.8%)		16 (64.0%)	94 (86.2%)	
<b>Fever (°C)</b>	38,6*±1,2	37,9*±1,3		38,4*±0,9	37,7*±1,1	
<b>The pallor of the conjunctiva and/ or soles/ palms</b>	99 (98.0%)*	22 (66.7%)*	5.32 (1.48-19.08)	24 (96.0%)	97 (89.0%)*	
<b>Jaundice of the skin and / or sclera</b>	12 (11.9%)	6 (18.2%)		11 (44.0%)*	7 (6.4%)*	5.06 (2.74-9.36)
<b>Disorders of consciousness</b>	88 (87.1%)*	0 (0%)*	3.54 (2.23-5.61)	25 (100%)*	63 (57.8%)*	
<b>Prostration</b>	99 (98.0%)*	0 (0%)*	17.5 (4.56-67.22)	23 (92.0%)*	76 (69.7%)*	4.07 (1.01-16.36)
<b>Repeated seizures: more than 2 episodes in 24</b>	42 (41.6%)*	0 (0%)*	1.56 (1.34-1.82)	9 (36.0%)	33 (30.3%)	
<b>Excessive salivation</b>	11 (10.9%)*	0 (0%)*	1.367 (1.23-1.52)	9 (36.0%)*	2 (1.8%)*	6.29 (3.68-10.74)
<b>Convulsions manifested by involuntary contractions of the lips, facial muscles</b>	41 (40.6%)*	0 (0%)*	1.55 (1.33-1.80)	13 (52.0%)*	28 (25.7%)*	2.46 (1.23-4.92)
<b>Status convulsive (15 min)</b>	9 (8.9%)	7 (21.2%)		16 (64.0%)*	0 (0%)*	13.111 (7.00-24.57)
<b>Blantyre score (≤2) (under 5 years)</b>	18 (17.8%)	4 (12.1%)		21 (84.0%)*	1 (0.9%)*	26.73 (10.17-70.27)
<b>Glasgow score 9 (&gt; 5 years)</b>	4 (4%)	1 (3%)		4 (16.0%)*	1 (0.9%)*	4.91 (2.73-8.84)

<b>Pain syndrome</b>	10 (9.9%)	8 (24.2%)		2 (8.0%)	16 (14.7%)	
<b>Signs of dehydration</b>	61 (60.4%)*	11 (33.3%)*	1.31 (1.07-1.62)	21 (84.0%)*	51 (46.8%)*	4.52 (1.64-12.46)
<b>Repeated vomiting</b>	92 (91.1%)*	20 (60.6%)*	2.01 (1.21-3.34)	20 (80.0%)	92 (84.4%)	
<b>Diarrhea</b>	31 (30.7%)	9 (27.3%)		9 (36.0%)	31 (28.4%)	
<b>Cough</b>	23 (22.8%)*	19 (57.6%)*	0.65 (0.48-0.86)	6 (24.0%)	36 (33.0%)	
<b>Deep acidic breathing and respiratory distress</b>	25 (24.8%)*	2 (6.1%)*	1.30 (1.11-1.53)	19 (76.0%)*	8 (7.3%)*	12.55 (5.56-28.35)
<b>Hemorrhagic syndrome</b>	10 (9.9%)*	9 (27.3%)*	0.67 (0.43-1.03)	19 (76.0%)*	0 (0.0%)*	19.17 (8.8-41.78)
<b>Splenomegaly (to Hackett's system)</b>	90 (89.1%)*	19 (57.6%)*	1.88 (1.20-2.95)	3 (12.0%)*	106 (97.2%)*	0.03 (0.01-0.10)
<b>Hepatomegaly</b>	9 (8.9%)*	16 (48.5%)*	0.43 (0.25-0.72)	22 (88.0%)*	3 (2.8%)*	31.97 (10.38-98.51)

\* Statistical difference at  $p < 0.05$

In the subgroup of the deceased children, hepatomegaly was significantly more frequent (88,0%) than in the subgroup of those who survived (2,8%) ( $\chi^2=97,38$ ;  $p=0,000$ ; RR – 31,97; II:10,38 – 98,51). According to Hackett's system-II and III-degree splenomegaly were the most frequently found in the subgroups of the children who survive, probably, a predictable symptom, favorable for survival. Leukocytosis was more pronounced in the subgroup of the children under a year and in those between the ages of 5 - 15 years ( $12,1 \pm 4,8$  vs  $7,2 \pm 1,6$ ;  $F=32,78$ ;  $p=0,000$ ). Hemorrhagic syndrome was met more frequently in the paludism cases, without affecting the central nervous system (27,3% vs 9,9%;  $\chi^2=6,17$ ;  $p=0,013$ ; RR = 0,665; II: 0,93 – 1,029). Deep acidic breathing manifested more frequently at cerebral malaria cases than to those without cerebral malaria (24,8% vs 6,1%;  $\chi^2=5,4$

;  $p = 0,020$ ; RR=1,304; II:1,11 – 1,53). Thus, the risk of respiratory distress was 1,304 higher in children with cerebral malaria.

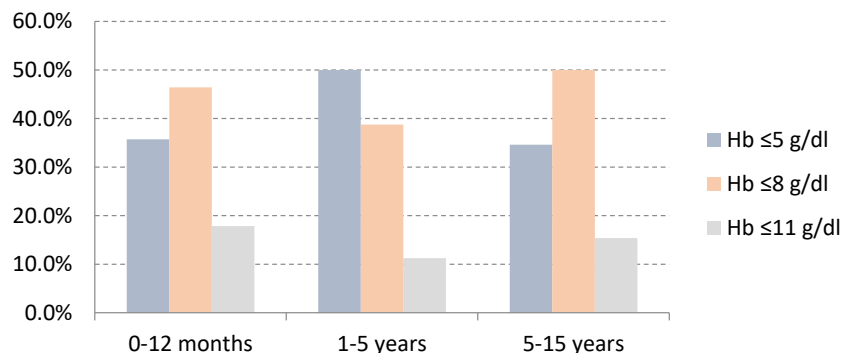
The most frequent symptom present in all severe forms of paludism (tab. 4) was anemia 134 (100%), predominantly children under the age of 5 years-105(78,4%), including the Hb level lower or equal to 5 g/dl – 36(26,9%); level  $5 < \text{Hb} < 8 \text{ g / dl}$  - 55(41,0%) and  $8 \leq \text{Hb} < 11 \text{ g / dl}$  – 14(10,4%). Out of the total number of children with serious forms of paludism, 59 (44,0%) were suffering from severe anemia, 57(42,5%) from moderate anemia, and only 18(13,4%) were from mild anemia. All children with severe anemia required a blood transfusion, and a fraction of 16 (11,9%) out of the children with a Hb level  $\leq 8 \text{ g / dl}$ , tolerated the anemic condition with great hardships.

Table 4

Evaluated hematological and parasitic indices

Evaluated parameters	Gender		Age			Total
	F	B	0-12 months	1-5 years	5-15 years	
	n: 71	n: 63	n: 28	n: 80	n: 26	
<b>Hb ≤5 g/dl</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>59</b>
	42.3%	46.0%	35.7%	50.0%	34.6%	44.0%
<b>Hb 5 &lt;Hb &lt;8 g / dl</b>	<b>32</b>	<b>25</b>	<b>13</b>	<b>31</b>	<b>13</b>	<b>57</b>
	45.1%	39.7%	46.4%	38.8%	50.0%	42.5%
<b>Hb 8 ≤ Hb &lt;11 g / dl</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>18</b>
	12.7%	14.3%	17.9%	11.3%	15.4%	13.4%
<b>Thrombocytopenia, &lt; 150 x10<sup>9</sup></b>	<b>51</b>	<b>55</b>	<b>19</b>	<b>66</b>	<b>21</b>	<b>106</b>
	71.8%	87.3%	67.9%	82.5%	80.8%	79.1%
<b>Thrombocytosis, &gt; 400x10<sup>9</sup></b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>13</b>
	12.7%	6.3%	14.3%	6.3%	15.4%	9.7%
<b>Normal platelet count</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>15</b>
	15.5%	6.3%	17.9%	11.3%	3.8%	11.2%
<b>Leukocyte count *x 10<sup>9</sup></b>	<b>8.2±3.2</b>	<b>7.5±2.1</b>	<b>12.1<sup>+</sup>±4.8</b>	<b>7.6<sup>+</sup>±1.8</b>	<b>7.2<sup>+</sup>±1.6</b>	<b>7.9±2.06</b>
<b>Parasitemia :</b>	<b>71</b>	<b>63</b>	<b>28</b>	<b>80</b>	<b>26</b>	<b>134</b>
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
<b>&lt;1.000 p / μl,</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
	4.2%	1.6%	7.1%	1.3%	3.8%	3.0%
<b>1.000–9.999 p / μl,</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>17</b>
	11.3%	14.3%	17.9%	12.5%	7.7%	12.7%
<b>10.000–99.999 p / μl,</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>19</b>
	16.9%	11.1%	10.7%	13.8%	19.2%	14.2%
<b>100.000–249.999 p / μl</b>	<b>21</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>36</b>
	29.6%	23.8%	21.4%	26.3%	34.6%	26.9%
<b>≥ 250.000 p / μl (hyperparasitemia)</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>12</b>	<b>37</b>	<b>9</b>	<b>58</b>
	38.0%	49.2%	42.9%	46.3%	34.6%	43.3%
<b>Positive thick drop</b>	<b>71</b>	<b>63</b>	<b>35</b>	<b>82</b>	<b>17</b>	<b>134</b>
	100%	100%	100%	100%	100%	100%

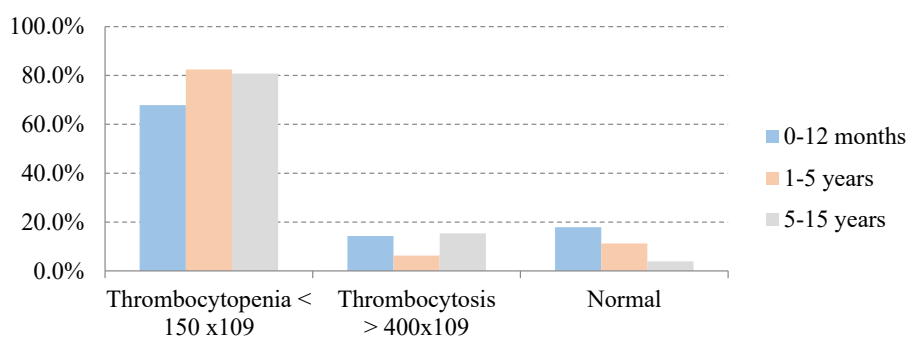
\*+ denotes statistically significant differences at the level of p <0.05



**Fig. 1. Graphical representation of age-dependent Hb levels.**

Thrombocytopenia (less than  $150 \times 10^9$ ) was established in 106 (79.1%) cases, with no predictive value in the course of the disease ( $p > 0.05$ ) and no statistically significant differences between age and sex. Thrombocytosis, a

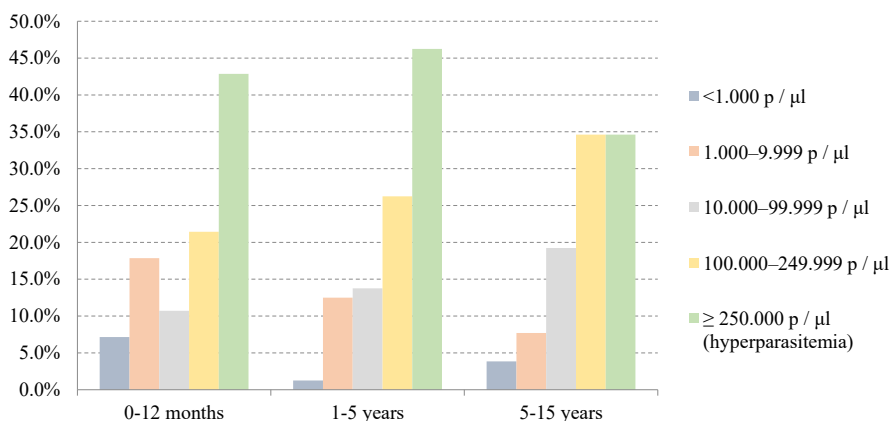
value considered greater than  $400 \times 10^9$  was found in 13 (9.7%) without predictive value and significant differences between study groups.



**Fig. 2. Graphic distribution of age-dependent platelet counts.**

Hyperparasitemia ( $\geq 250,000$  p /  $\mu$ l) was established in 58 (43.3%) cases, with no statistically significant differences between age and sex. In cases with cerebral malaria,

hyperparasitemia occurred in 44 (32.8%) cases, and in those resulting in death (tab. 5), it was found in 7 (5.2%).



**Fig. 3. Representation of age-associated parasitemia**

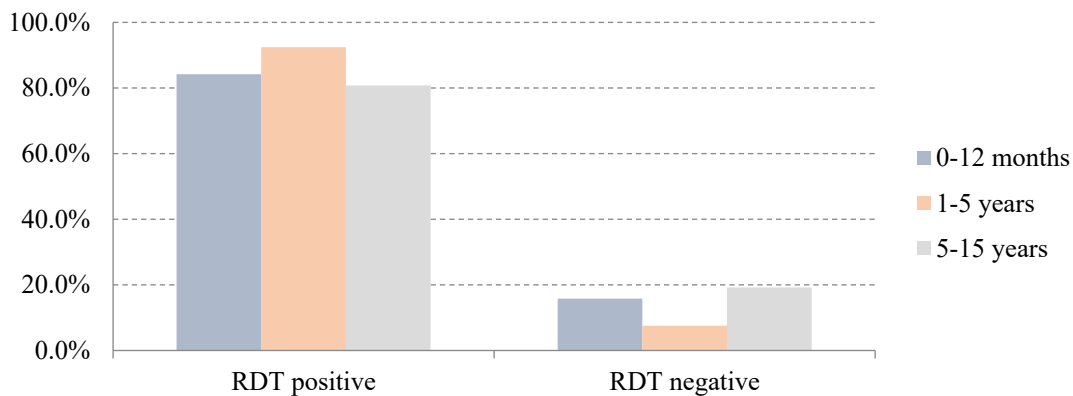


Fig. 4. Malaria RDT results of.

However, in our view, the association of clinical forms could be an unfavorable prognostic factor for survival ( $p = 0.0000$ ).

Table 5

Clinical and paraclinical parameters assessed in children with severe malaria

Evaluated criteria	The severe form, excluding cases of neuroludism n: 33	Children with neuroludism n: 101	Of them, deceased children n: 25
Age	8,6±6,4 years	26,0±17,9 months	32,1±27,7 months
Girls/Boys	23/10	48/53	10/15
Metabolic acidosis	7,5*±3,1	11,6*±4,2	8,97±3,96
Creatinine ( micromole/L)	188,6*±3,5	270,7*±11,2	297,9±37,43
Urea (mmol/L)	6,2*±0,24	17,4*±9,1	28±10,5
Serum lactate (mmol/L)	6,8±3,9	6,7±1,3	8,21±2,54
Blood sugar (mmol/L)	2,0*±0,6	1, 8*±0,3	1,53 ± 0,12
Platelets	125,9±7,9	124,1±76,8	144,429±101,8
Leukocytes	14,7±8,0	13,0±7,9	19,318±10,702
Serum K (mmol/l)	3,8±0,9	3,7±1,1	4,7±1,1
Serum Na (mmol/l)	129±	131±	132,1±

\* Statistical difference at  $p < 0.0$

In 37 (27.6%) cases, the condition of the patients at the time of admission was comatose, with the predominant male 23 (36.5%) vs 14 (19.7%) ( $\chi^2 = 7.468$ ; degree of freedom (gl): 2  $p = 0.024$ ). In 7 (5.2%) children, the condition was agonizing, including 2 (2.8%) girls and 5 (7.9%) boys. RR boys in a comatose state at the time of hospitalization was 1.95 (1.11 - 3.44) compared to those hospitalized in a

serious condition, but not in a comatose or agonal state. New (pernicious access or "cerebral malaria" to Anglo-Saxons) was defined in children whose comatose state progressed in less than 30 minutes and or had at least two episodes of generalized seizure within 24 hours and / or were in a convulsive status. Thus, it was established in 101 (75.4%), based on neurological manifestations

(Table 3), a consequence of brain damage during marsh access: disorders of consciousness - 88 (87.1%); RR = 3.54 (2.23-5.61), prostration -99 (98.0); RR = 3.54 (2.23 -5.61), repeated seizures (at least two seizures within 24 hours) - 42 (41.6%); RR = 1.56 (1.34 - 1.82), excessive salivation, manifested in 11 (10.9%); RR = 1,367 (1.23 - 1.52), involuntary contractions of the lips and muscles of the face 41 (40.6%); RR = 1.55 (1.33-1.80), convulsive status - 9 (8.9%). Seizures were most commonly noted in infants in the first year of life - 63.6% and children under five (5) years of age (11.4%). Of the total number of children included in the study which showed symptoms of cerebral malaria, coma occurred in 27 (20.1%) cases, including 22 (16.4%) were children under the age of 8 and assessed by Blantyre score and 5 (3.7%) were older children, assessed by Glasgow score. Of the total number of children who died, 21 (84.0%) fell into a coma at various stages of the disease. The coma was generally calm, or with very discreet occipital stiffness, unaccompanied by photophobia or the abolition of corneal reflexes. In 6 (4.5%), an opisthosomas redness was found, which had an unfavorable prognosis, resulting in a short time with death ( $p < 0.05$ ). Signs of dehydration in cerebral malaria occurred in 61 (60.4%); RR = 1.31 (1.07 - 1.62), caused by repeated vomiting - 92 (91.1%); RR = 2.01 (1.21 - 3.34) and frequent fluid stools - 31 (30.7%), as well as the fact that they could not swallow fluids and eat normally. The treatment aimed ensure to parasitic clearance (Artesunate only) and water intake, correct the electrolyte imbalance, normalize the level of hemoglobin and blood sugar, and fight hyperthermia and concomitant bacterial diseases. The doses of Artesunate were 3 mg/kg/dose every 12 hours in children under 20 kg and 2.4 mg/kg/dose when it exceeded the mass of 20 kg (a total of 5 doses administered IV) with a clearly positive effect. Blood transfusion was performed in 75 (56%) cases.

**Discussions.** The World Malaria Report reiterates that malaria continues to cause high levels of morbidity and death in various parts of the world [24]. The risk of death from severe forms of malaria is highest in the first 24 hours. The time lag between the first signs of serious illness and admission to a unit where appropriate therapy can be given is generally long in most countries with endemic malaria. Because severe malaria can progress rapidly to death, immediate access to pre-transfer treatment can save lives. In our study, 9 (36%) died in the first 24 hours, notwithstanding the fact that 14 (19.7%) were admitted in a comatose state and 2 (2.8%) in an agonal state. Eighty-four percent of children died within the first 48 hours of hospitalization, being slightly different from the data obtained by some authors [25, 26, 27]. It should be noted that in some young children, malaria was evaluated

on an unfavorable premorbid background. In ontogenesis, gestures could be established throughout pregnancy, natal traumas, and perinatal encephalopathies, confirmed in some literary sources [28]. We agree with the recommendations of the French professor Pierre Aubry who considers that in the therapeutic conduct of severe cases of malaria, finding only one of the characteristic criteria for the severe degree of the disease, to be treated as cerebral malaria [29]. The management of hospital cases of children with severe forms of malaria is a challenge in low - and middle-income countries, especially due to low resources for diagnosis and treatment, and low availability of staff and laboratory services [30, 31]. Our institution is an exception in this regard. We mention that at the present stage, the CSUMCFJED ED and the institution's laboratory with the blood bank are equipped with a very high-performance technical platform, sufficient for the investigation of patients and their permanent monitoring. The institution currently lacks medical and paramedical staff, and hospitalized patients are treated by a multidisciplinary team of pediatricians, resident physicians, intensive care providers, highly experienced laboratories and specialists in blood transfusion. However, despite the progress in pathophysiology and malaria management, the death rate in continental Africa remains impressively high [32]. Acquired immunity to malaria is closely linked to the level of transmission, and severe *P. falciparum* infection is sporadic after the age of 5 in very endemic areas. In Gabon, a country of about 1.2 million people, malaria is the main cause of neurological and hematological emergencies, including in the university reference centers for the country [33, 34]. Previous studies in Africa have shown the presence of three forms of severe malaria caused by *P. falciparum*: cerebral malaria, metabolic malaria, hyperlactemia acidosis, or respiratory distress), and severe anemia [35]. Some authors note that malaria mortality remains high for many reasons, including limited access to healthcare and increased drug resistance [32]. In today's pandemic situation with SARS-CoV-2, accessibility to healthcare is likely to decline even more [36], being a risk factor for the increase in the number of cases resulting in death both at home and in hospital facilities. Better classification of severe forms of malaria could help physicians treat children with severe forms of malaria to avoid delays in making the correct diagnosis, operatively identify children at high risk for death, and thus improve management by directing resources to those more seriously ill. A high prevalence of anemia 107 (80.0%) was established in children under five (5) years of age, including 49 (36.6%) with  $Hb \leq 5$  g. This prevalence is comparable to that observed in other regions of Africa [37,38,39]. Moderate to severe anemia was more common in the first

three years of life. All these observations highlight the burden of anemia in Gabon. Blood smear microscopy remains the most important method for diagnosing malaria. It can provide immediate information about the presence of parasites, and allows the quantification of parasitic density and the determination of malaria parasite species. All this is necessary to provide the most appropriate treatment. The prevalence of microscopic infection with *P. falciparum* was 100%, but this was one of the basic criteria for including children in our study group. At the same time, we mention that in 33 (24.6%) cases, RDT was negative. According to some authors [40, 41], the false-negative test could be caused by the low parasitic load, the Hook effect, the treatment performed up to the hospital stage, the preservation of RDT, and the low quality of RDT, and the reading errors. interpretation [42, 43]. False-negative results have been reported if the results were interpreted within one hour of the blood draw and not within 20 minutes as recommended in the operating instructions [44]. Heat, and humidity could worsen the quality of the test, and in patients with a high batch of parasites, false-negative results of RDT have been reported caused by the "zone" phenomenon, a phenomenon where excess antigens mask the tested antibody [45, 46]. Scientists have reported false-negative results in different geographical regions attributed to species possessing HRP - 2 genes [41, 42, 47, 48]. Referring to the European continent, we note that the problem could be complicated because rare disease cases are always difficult to diagnose. Diagnostic problems are inversely proportional to the incidence of the pathology. Therefore, it is necessary to support the interest of doctors and laboratory technicians of different levels in diagnosing rare "exotic" diseases. The intense migration of the population, the war launched by the Russian army on Ukraine, the arrival of a large number of migrants from different countries where malaria is a public health problem in the Republic of Belarus on the border with Poland, their miserable living conditions and the import of malaria. It causes malaria outbreaks in Belarus, Ukraine, Russia, Azerbaijan, Tajikistan, Central Asia, and Moldova. Malaria outbreaks have also occurred in the North Caucasus, Krasnodar Territory, Moscow, Volgograd, Saratov region, and other territories. Citizens of the Republic of Moldova have been and are still in large numbers in the areas mentioned areas above, which is a risk factor for this potentially deadly disease. Increasing the flow of refugees in our country from Ukraine, intense and permanent migration of the population to both highly industrialized countries and emigration of people to the Republic of Moldova from countries endemic for malaria (Africa, Latin America, Afghanistan ...), mild winters, the presence of vectors capable of transmitting the

disease from person to person, pose a major risk for the spread of malaria in European countries, declared by the WHO as malaria-free countries. Therefore, malaria remains an urgent problem not only for Africa, India, Asia, Latin America, etc., but it is also very current for European countries because, in these countries, there are imported cases of the disease every year [50]. According to the Federal Rospotrebnadzor Malaria Service, 488 cases of malaria were reported in 34 of the world's endemic countries in 34 administrative territories of Russia. Out of 93 cases, in 2017, 68 were caused by *P. falciparum*. Most cases of tropical malaria (64) come from 17 countries in Equatorial Africa. The highest number of malaria cases was detected during this period in Moscow (25) and St. Petersburg (14) [51]. It is in these regions that many citizens leave the Republic of Moldova to work in miserable living and working conditions, access to which is very limited to health services, exposing themselves to various risks, including infection with this life-threatening disease. The situation in today's pandemic conditions continues to worsen. According to the protocol statistics, in the Russian Federation, up to 100 cases of imported malaria are registered annually, more than half of them being detected by *P. falciparum*. The lack of antimalarial drugs in the country, the late referral of patients for medical help, and, errors in diagnosis and clinical treatment, lead to deaths every year. Thus, in the period 2013–2016 in the Russian Federation were registered 9 cases and in 2017 - 5 cases of death. In such a situation, the experience of optimizing the treatment of severe forms of tropical malaria is advantageous, allowing a drastic reduction in lethality from 84 to 6.8% [51, 52]. According to official WHO reports, malaria has been considered eradicated in several European countries since 1975 [53] however, the World Health Organization (WHO) annually reports deaths in Europe from imports of tropical malaria. Thus, between 2001 and 2010, 429 deaths were found. The highest number of deaths was recorded in the United Kingdom, France, Portugal and Russia. However, the knowledge of healthcare professionals in the field of diagnosis and treatment of malaria patients is irrelevant [51]. Public health experts report that there are cases of local transmission among local residents in Bulgaria, France, Germany, Greece, Italy, Spain every year [54, 55]. Import cases have also been reported in Romania [56] and Ukraine [50]. The National Agency for Public Health warns that the geographical location and climatic conditions place the Republic of Moldova among the countries with an increased risk for malaria invasion. Following the monitoring of Anopheles mosquito populations in the country's ecosystems during 2019, 9 species were identified, of which 6 are important vectors of pathogens,

including the malarial plasmodium [57]. Thus, the presence of the specific vector in the country is a risk factor for public health in that it can transmit the causative agent of malaria. This fact has become particularly important against the background of the phenomenon of intense migration of the citizens of the republic, including in the endemic areas of malaria. In 2018-2020, there were 1, 3, and 2 cases of malaria in Moldova, all of which were imported [57]. As a result, the malarial situation in the Republic of Moldova remains tense. Thus, cases of the disease were recorded throughout the year (including from April-October, the season of activation of mosquitoes), which poses a danger to the occurrence of indigenous cases of disease [58,59]. The National Center for Public Health (NCPH) reported that 12 new cases of malaria were reported in Moldova in 2019. This is six times higher than in 2016, when only two cases of the disease were registered. Despite the fact that the disease has long been eradicated among the indigenous population of our country, there is no guarantee that it will not be brought from abroad. Last year's cases were reported to have been imported from the African continent, especially from Sudan and Mozambique.

**Conclusion.** Cerebral, anemic and parasitic malaria were the most common forms of severe malaria, caused by *Plasmodium falciparum*. Splenomegaly could testify to a favorable course of the disease, and hepatomegaly appears to have a negative predictive value. In our study, thrombocytopenia did not correlate with the course and severity of the disease. Elevated parasitemia values could probably only be important in establishing the prognosis when associated with other major criteria set by the WHO. Increased parasitism in isolation is instead a delay in antimalarial treatment. *P. falciparum* infection plays an important role and remains, without a doubt, one of the main risk factors for death in children in the Gabonese Republic.

## Bibliography

1. [Koko J, Dufillot D, Zima-Ebeyard A M, Duong T H, Gahouma D, Kombila M](#). Aspects of malaria in the hospitalized child in Gabon 1997;57(2):177-80.
2. <https://lalibreville.com/cette-annee-au-gabon-comme-ailleurs-la-journee-mondiale-de-lutte-contre-le-paludisme-va-t-elle-souffrir-de-la-concurrence-du-covid-19/>, 2020.
3. <https://www.ga.undp.org/content/gabon/fr/home/post-2015/mdgoverview/overview/mdg4.html>].
4. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages WHO/UCN/GMP/2021.08
5. Mombo-Ngoma G, Oyakhirome S, Ord R, et al. High prevalence of dhfr triple mutant and correlation

with high rates of sulphadoxine-pyrimethamine treatment failures in vivo in Gabonese children. *Malar J*, 2011;10:123.

6. Marielle K. Bouyou-Akotet, Christelle L. Offouga, Denise P. Mawili-Mboumba, et al. *Falciparum Malaria as an Emerging Cause of Fever in Adults Living in Gabon, Central Africa*, *BioMed Research International*, 2014. ID 351281, 7 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/351281>
7. [https://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/impact.html](https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html)
8. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/world-malaria-report-2019>.
9. [Sabatinelli G](#). *The Malaria Situation in the WHO European Region*. *Med Parazitol (Mosk)*. Apr-Jun 2000;(2):4-8. PMID: 10900907
10. <https://vigilance-moustiques.com/le-retour-du-paludisme-en-europe/>
11. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01750642/document>.
12. [Organisation Mondiale de la Santé](#). *Rapport sur le paludisme dans le monde 2015: résumé*. 2016 cited 2017 Jan 24; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/205422>
13. <https://zn.ua/UKRAINE/stalo-izvestno-o-pjati-sluchajakh-maljarii-v-ukraine.html>. 15 мая, 2021 (in Russian)
14. <https://kstovocrb.ru/pamyatka-k-dnyu-zdorovya/malyariya/>
15. [Эпидемиологический надзор / Прессрелизы](#) / <http://04.rospotrebnadzor.ru/index.php/epid-otdel/org/328-220610.html> (in Russian)
16. <https://deschide.md/ro/stiri/social/84135/Republica-Moldova-printre-%C8%9B%C4%83rile-cu-risc-sporit-pentru-invazia-malariei.htm>
17. [Miron L, Ivănescu L, Acatrinei D, Iacobet O. et al. MALARIA](#). Ref. nr. 2016-1-RO01-KA203-024732
18. [https://zoeproject.eu/documents/study/IO3\\_Malaria\\_RO.pdf](https://zoeproject.eu/documents/study/IO3_Malaria_RO.pdf)
19. Imbert P. *Paludisme de l'enfant: critères de gravité*. *Arch Pediatr*, 10 (2003), pp. 532-538 Google Scholar
20. Planche T, Krishna S, Kombila M, Engel K, Faucher JF, Ngou-Milama E, Kremsner PG: Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001, 65:599-602.
21. Sylla EH, Kun JF, Kremsner PG: Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, 94:652-656
22. Schippers C. Développement d'un système d'information géographique dans le cadre de la mise en place



de forêts communautaires au Nord-Est du Gabon. Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques de Gembloux. 2019. <http://ga.freemeteo.com>

23. [http://awsassets.panda.org/downloads/txt35\\_dea\\_schippersc.pdf](http://awsassets.panda.org/downloads/txt35_dea_schippersc.pdf)

24. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. Review *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000 Apr, 94 Suppl 1: S1-90. PMID:11103309

25. World malaria report. World Health Organization, Geneva 2020; Website

26. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A: Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *QJM* 1989, 71:369-371.

27. Waller D, Krishna S, Crawley J, Miller K, Nosten F, Chapman D, Ter Kuile FO, Craddock C, Berry C, Holloway PA, White NJ: Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis* 1995, 21:577-587.

28. Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, Kwiatkowski D, Crawley J, Craddock CF, Nosten F, Chapman D, Brewster D, Holloway PA, White NJ: Lactic acidosis and hypoglycemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, 88:67-7.

29. Khodzhaeva N M, Rakhmatov N A, Saidmuradova GM, Fuzailova M S. Age features of tropical malaria in children. *Abuali ibn sino scientific and medical journal "Payomi Sino" ("Avicenna Bulletin") of the Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino, No. 1, January-March 2009. Features of severe malaria in children 2009.pdf* (in Russian).

30. Aubry P, Gaüzère B. Paludisme. *Actualités. Mise à jour le 9/12/2020* [www.medicinetropicale.com](http://www.medicinetropicale.com)

31. Dzeing-Ella A, Nze Obiang PC, Tchoua R, Planche T, Mboza B, Mbounja M, Muller-Roemer U, Jarvis J, Kendjo E, Ngou-Milama E, et al. Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory features. *Malar J* 2005, 4:1.

32. English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, Snow RW, Peshu N: Assessment of inpatient pediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya. *Lancet* 2004, 363:1948-1953.

33. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK: The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002, 415:673-679.

34. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A: Clinical features and prognostic indicators in pediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *QJM* 1989, 71:369-371.

35. Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, Kwiatkowski D, Crawley J, Craddock CF, Nosten F, Chapman D, Brewster D, Holloway PA, White NJ: Lactic acidosis and hypoglycemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, 88:67-73.

36. Planche T, Agbenyega T, Bedu-Addo G, Ansong D, Owusu-Ofori A, Micah F, Anakwa C, Asafo-Agyei E, Hutson A, Stacpoole PW, Krishna S: A prospective comparison of malaria with other severe diseases in African children: prognosis and Optimization of management. *Clin Infect Dis* 2003, 37:890-897

37. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages WHO/UCN/GMP/2021.08.

38. Newton CR, Taylor TE, Whitten RO: Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 58:673-683.

39. Planche T, Krishna S, Kombila M, Engel K, Faucher JF, Ngou-Milama E, Kreamsner PG: Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001, 65:599-602.

40. Nealon C, Dzeing A, Muller-Romer U, Planche T, Sinou V, Kombila M, Kreamsner PG, Parzy D, Krishna S: Intramuscular bioavailability and clinical efficacy of artesunate in Gabonese children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3933-3939.

41. Houze S, Hubert V, Le Pessec G, Le Bras J, Clain J. Combined deletions of pfhrp2 and pfhrp3 genes result in Plasmodium falciparum malaria false-negative rapid diagnostic test. *J Clin Microbiol* 2011 Jul;49(7):2694-2696.

42. Maltha J, Gamboa D, Bendezu J, Sanchez L, Cnops L, Gillet P, et al. Rapid diagnostic tests for malaria diagnosis in the Peruvian Amazon: impact of pfhrp2 gene deletions and cross-reactions. *PLoS One* 2012;7(8):e43094

43. Koita OA, Doumbo OK, Ouattara A, Tall LK, Konare A, Diakite M, et al. False-negative rapid diagnostic tests for malaria and deletion of the histidine-rich repeat region of the hrp2 gene. *Am J Trop Med Hyg* 2012 Feb;86(2):194-198

44. Houze S, Hubert V, Le Pessec G, Le Bras J, Clain J. Combined deletions of pfhrp2 and pfhrp3 genes result in Plasmodium falciparum malaria false-negative rapid diagnostic test. *J Clin Microbiol* 2011 Jul;49(7):2694-2696.

45. Chilton D, Malik AN, Armstrong M, Kettelhut M, Parker-Williams J, Chiodini PL. Use of rapid diagnostic tests for diagnosis of malaria in the UK. *J Clin Pathol* 2006 Aug;59(8):862-866.

46. Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005 May 17;142(10):836-846.

47. Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, et al. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J Clin Microbiol* 1999 Mar;37(3):721-723.
48. Gamboa D, Ho M, Bendezu J, Torres K, Chiodini PL, Barnwell JW, et al. A large proportion of *P. falciparum* isolates in the Amazon region of Peru lack *pfhrp2* and *pfhrp3*: implications for malaria rapid diagnostic tests. *PLoS One* 2010;5(1):e8091.
49. Kumar A, Chery L, Biswas C, Dubhashi N, Dutta P, Dua VK, et al. Malaria in South Asia: prevalence and control. *Acta Trop* 2012;121(3):246-255
50. Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod Region "Nizhny Novgorod Regional Center for Medical Prevention Transmissible Diseases". Malaria. Nizhny Novgorod. 2014. (in Russian) <https://kstovocrb.ru/pamyatka-k-dnyu-zdorovya/malyariya/>
51. Trichleb V.I. Laboratory indicators in patients with malaria. *Vestnik VSMU*, 2013, VOL. 12, No. 3 p. 95 – 105 (in Russian)
52. Baranova A M, Sergiev V P, Guzeeva T M, et al. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018; 7 (4): 97–101. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14015. Received: 04.09.2018. Accepted: 09.10.2018.
53. Chernyshev D V, Tokmalaev A K, Chentsov V B, et al. Optimization of pathogenetic therapy for severe and complicated tropical malaria. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2017; (3): 11–4. (in Russian).
54. World Health Organisation Regional Office for Europe (WHO Europe). Regional Strategy: the Move from Malaria Control to Elimination in the WHO European Region 2006 – 2015. Copenhagen: WHO Europe.2006. [Accessed Aug 31, 2011]. Available from:[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/98750/E88840.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/98750/E88840.pdf)
55. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe – 2010. Stockholm: ECDC.2010.
56. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf)
57. [[https://www.researchgate.net/publication/51628854\\_Plasmodium\\_vivax\\_malaria\\_in\\_a\\_Romanian\\_traveller\\_returning\\_from\\_Greece\\_August\\_2011](https://www.researchgate.net/publication/51628854_Plasmodium_vivax_malaria_in_a_Romanian_traveller_returning_from_Greece_August_2011)] [accessed Jul 30, 2020]
58. (<https://deschide.md/ro/stiri/social/84135/Republica-Moldova-printre-%C8%9B%C4%83rile-cu-risc-sporit-pentru-invazia-malariei.htm>)
59. <http://old2.ms.gov.md/?q=fii-sanatos/malaria>
60. <https://bloknot-moldova.md/news/v-moldove-rastet-kolichestvo-zabolevshikh-malyarie-1232285> (in Russian)

© CĂLCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, SPRÂNCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>,  
FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>, GROPPA STANISLAV<sup>1,3</sup>

## BIOMARKERII IMUNOENZIMATICI ÎN STATUSUL EPILEPTIC 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 Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** status epileptic, copii, biomarkeri imunoenzimatici

*Introducere.* Statusul epileptic reprezintă o urgență majoră în neurologie, care implică probleme majore medicale, precum și probleme de prognostic la distanță, cu implicări motorii, cognitive și de adaptare socială. Rolul biomarkerilor în traseul epileptogenezei este o problemă actuală, prin care pot fi explicate și apreciate totalitatea modificărilor biologice apărute în traseul maladiei. *Obiectivele 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 34 de surse, articole – 15, studii clinice – 5, meta-analize – 2, recenzii – 9. *Rezultate.* Ca 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 sechelor neurologice. Evaluând sursele bibliografice am determinat că biomarkerii periferici pot fi cu succes utilizați în procesul de diagnosticare a maladiei, având implicări în procesele de neuroinflamație, de lezare a barierei hematoencefalice, precum și fiind implicați în farmacorezistența către remediile antiepileptice. Astfel, prin identificarea acestora, se poate prognoza 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.

### SUMMARY

#### IMMUNOENZYMATIC BIOMARKERS IN STATUS EPILEPTICUS IN CHILDREN

**Key words:** status epilepticus, children, immunoenzymatic biomarkers

*Introduction.* Status epilepticus is a major emergency in neurology, involving huge medical problems as well as remote prognostic problems with motor, cognitive and social adaptation implications. The role of biomarkers in the course of epileptogenesis is a current issue, through which all the biological changes occurring in the course of the disease can be explained and appreciated. *Aim.* Evaluation of the literature review of the pathogenetic processes of status epilepticus through the lens of some biomarkers involved in various links of epileptogenesis. *Material and methods.* The bibliographic sources studied were taken from the online databases Medline, PubMed, were studied using the key words: biomarkers, epilepsy, status epilepticus. 34 sources were identified, articles – 15, clinical studies – 5, meta-analyses – 2, reviews – 9. *Results.* As a research direction, status epilepticus represents a field that is mainly based on the study of a wide spectrum of specific biomarkers, which can have clinical importance, being essential for determining the severity and prognosis of the disease, including the risk of neurological problems. By evaluation of the bibliographic sources, we determined that peripheral biomarkers can be successfully used in the process of diagnosing the disease, having involvement in the processes of neuroinflammation, damage to the blood-brain barrier, as well as being involved in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. Also, it is possible to predict the clinical evolution of status epilepticus and resistance to drug remedies. *Conclusions.* The analysis of the literature allowed us to make an analysis of the physiopathology of status epilepticus, through the role of specific biomarkers and their influence on oxidative stress and

hypoxia, as well as their clinical implications, in common with the subsequent perspectives in the research direction of epileptic status.

**Introducere.** Un biomarker reprezintă o moleculă ale cărei măsurători în fluide este de o sensibilitate și specificitate ridicată, a cărui evaluare biochimică este ușoară, rapidă și fiabilă și care este stabil în fluidele corpului și demonstrează alterările celulare și moleculare care apar în SE [16]. Biomarkerii sunt definiți ca schimbări moleculare, celulare sau biochimice, care pot fi măsurate în mediile biologice, ca țesuturile umane, celule, fluide. Mai recent, definiția a fost modificată de către US National Institutes of Health (NIH), care a extins-o până la "o caracteristică care poate fi măsurată obiectiv, fiind un indicator al proceselor biologice normale și patologice, sau a răspunsului farmacologic către o intervenție terapeutică"[16]. Biomarkeri specifici pentru dezvoltarea procesului patologic de apariție a maladiei și a dezvoltării farmacorezistenței nu au fost la moment determinați cu certitudine, ci doar presupuși. În contextual epilepsiei spectrul de biomarkeri variază de la cei neuroimagingistici și electrofiziologici, până la cei moleculari și celulari, determinați în fluide și țesuturi. Aceștia au o multitudine de funcții care sunt implicate în mecanismele de apariție a convulsiilor după o injurie cerebrală, sau fără ea, cu determinarea progresiei maladiei și posibilitatea dezvoltării rezistenței către medicamentele antiepileptice [20]. Necătând la tratamentul administrat, în aproximativ 25% din cazuri SE este refractar, ducând la leziuni cerebrale cu modificări celulare și moleculare (de exemplu, inflamație neuronală sau /și leziune astrogliară), care ar putea induce sechele neurologice ireversibile ulterioare, cu dezvoltarea ulterioară a epilepsiei, cu o rată a mortalității variind de la 7% la 39%. Această diferență în mortalitate depinde de semiologia SE (mortalitate crescută în SE nonconvulsivant, asociat cu comă), nivelul de conștiență (rata crescută a letalității la pacienții inconștienți) și vârsta (mortalitate crescută la subiecții peste 65 de ani). Noii biomarkeri combinați cu datele clinice, EEG și RMN pot ajuta clinicienii să prezică prognosticul SE cu mai multă acuratețe [6].

O condiție ideală ar fi identificarea biomarkerilor pentru întreg procesul de epileptogeneză, cu scopul de precizie a riscului pentru convulsii recurente și a rezistenței către remediile antiepileptice.

SE se poate prezenta din punct de vedere clinic în diferite forme (SE focal, SE tip absentă, SE convulsivant generalizat, SE mioclonic, SE nonconvulsivant). Diagnosticul de SE convulsivant se bazează în principal pe evaluarea clinică. Pe de altă parte, diagnosticul SE nonconvulsivant se bazează pe înregistrarea EEG, care necesită personal

și echipament specializat, nefiind disponibil în orice moment în unitățile medicale. În timp ce semiologia clinică și EEG sunt cele mai bune caracteristici pentru un diagnostic pozitiv de SE, biomarkerii ar fi de mare ajutor, în special pentru diagnosticul SE nonconvulsivant, precum și pentru evaluarea prognosticului pe termen lung. Biomarkerii capabili să identifice etiologia SE pot fi foarte utili în practica clinică [12]. Sunt disponibile ghiduri pentru identificarea etiologiei SE în faza acută. Instrumentul de identificare a etiologiei se bazează pe semiologie, examen neuroimagingistic și pe testele de sânge (glucoza serică, panoul metabolic de bază, concentrația serică a antiepilepticilor, dacă este cazul etc.). După aceste prime rezultate, acest instrument își propune să implementeze mai multe teste specifice de sânge sau LCR. În cazul unui SE se poate de identificat biomarkeri, cum ar fi nivelurile de citokine sau interleukine specifice, care ar putea sugera etiologia infecțioasă sau autoimuna a SE [8]. Biomarkerii pot fi utilizați și pentru a identifica etiologiile specifice care necesită individualizare a tratamentului. Astfel, o utilizare recentă a anticorpilor monoclonali către IL6 a fost propusă în NORSE, iar antagoniștii receptorilor IL-1 în FIRES[5].

Unele proteine, care sunt foarte exprimate în creier (de exemplu, S100-B, NSE și citokine), pot fi detectate în ser, chiar și în concentrații scăzute. Este utilă utilizarea de biomarkeri sanguini în SE, deoarece puncția lombară este invazivă, nu este efectuată sistematic în îngrijirea clinică de rutină pentru pacienții cu SE și nu poate fi repetată cu ușurință în supravegherea pacienților [3].

În timpul SE sunt inițiate niște răspunsuri fiziologice care apoi pot duce la consecințe patologice tardive, asociate cu moarte neuronală și dezvoltarea epilepsiei. În timpul SE convulsivant schimbările fiziologice apar nu numai la nivel cerebral, multe dintre acestea agravând leziunea cerebrală acută. Printre acestea se menționează hipertermia cu creșterea imediată marcată a concentrațiilor plasmatiche de catecolamine, care pot provoca creșterea cerebrală a fluxului sanguin. Deasemenea se determină o hipoglicemie cu acidoză marcată, care ar putea fi dăunătoare pentru creier [34].

Bariera hemato-encefalică (BBB) este cea mai importantă barieră vasculară a sistemului nervos central (CNS). În modelele animale, șobolanii care au avut un număr crescut de convulsii spontane au fost apreciați cu o disfuncție mai pronunțată a BHE, sugerând un potențial rol direct al acesteia în epileptogeneză. Disfuncția BHE poate fi evaluată prin raportul albuminei în LCR/ser. Trecerea

proteinelor serice în creier din cauza unei disfuncții a BHE ar putea duce la activare și inflamație glială. În SE a fost raportată o expresie crescută a markerilor celulelor gliale (proteina acidă fibrilară) și proteinele produse de celulele gliale (de exemplu, citokine, chemokine și proteina S100-beta) [32].

Proteinele S100 sunt o familie de proteine care leagă calciul atât intracelular cât și extracelular cu menținerea structurii citoscheletului. Mecanismele intracelulare țin de comunicare, reglarea ciclului celular și metabolismul energetic și având un rol în creșterea celulelor nervoase. În concentrații nanomolare, S100- $\beta$  poate îmbunătăți supraviețuirea neuronilor în timpul dezvoltării și stimulării creșterii axonilor și dendriților în cortex [15]. În comparație, nivelurile micromolare de S100- $\beta$  au efecte toxice prin inducerea apoptozei și stimularea expresiei citokinelor proinflamatorii. S100-beta a fost propus ca biomarker al tulburărilor neurologice datorită expresiei sale în creier și LCR, concentrațiilor scăzute în serul subiecților normali, posibila extravazare a acestuia în cazul alterării BHE și eliberarea acesteia în liza celulară [18]. A fost raportată o creștere a nivelurilor serice de S100- $\beta$  în LCR și ser în injurii acute, cum ar fi leziunile traumatice cerebrale, proporțională cu severitatea leziunii. Nivelurile serice ale S100- $\beta$  s-au dovedit a fi mai ridicate la pacienții care au prezentat rezultate nefavorabile (deces, spitalizare, recurență a convulsiilor, reinternare sau revenirea repetată la departamentul de urgență în termen de șapte zile) în comparație cu alți pacienți [20]. Cu toate acestea, acest biomarker nu a îmbunătățit valoarea predictivă în urma convulsiilor. În nici-un alt studiu nu a fost evaluată S100- $\beta$  ca biomarker la pacienții cu SE. Proteina S100 $\beta$  poate fi utilă în diverse forme de epilepsie, un studiu recent demonstrând niveluri serice semnificativ mai mari de S100 $\beta$  la 34 de pacienți cu TLE în comparație cu 34 de controale potrivite după sex și vârstă [25].

Proteina S100- $\beta$  este un potențial biomarker pentru SE, fiind exprimată în creier și LCR, poate fi eliberată în sânge în cazul modificărilor BHE, fiind crescută la pacienții cu convulsii, putând fi considerată ca potențial biomarker pentru severitatea SE, datorită expresiei în creier și LCR, capacitatea de a fi eliberată în sânge și creșterea ei după SE. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pe o cohortă mare de pacienți cu SE, cu urmărirea longitudinală a acestora, fiind necesară evaluarea mai bună a capacității acestor biomarkeri de a identifica pacienții cu SE și pentru prezicerea evoluției clinice a acestora [32].

Cercetările științifice au demonstrat că în patogeneza epilepsiei un rol joacă neuroinflamația și disfuncția cerebrovasculară. Invasia celulelor imune periferice în creier este implicată în dezvoltarea epilepsiei, evidențiind astfel

direcții noi de cercetare pentru intervențiile terapeutice care vizează aceste reacții. Deși distrugerea BHE duce la acumularea de proteine plasmatică și dezechilibru ionic, este posibil ca aceasta să nu fie suficientă pentru invazia celulelor imune în sistemul nervos central. Seria de reacții care conduc la acumularea celulelor periferice și infiltrarea lor în creier sunt mediate prin diferiți mediatori chimici produși de unitatea neurovasculară (UNV), constând din neuroni, astrocite perivasculare, microglie, pericite și celule endoteliale. În studiile experimentale s-a observat contribuția semnificativă a ligandului CCL2 și interleukinei IL-1 pentru aceste răspunsuri. Primul intervine în migrația monocitelor, în timp ce al doilea posedă proprietăți neurotoxice și pro-convulsivante, ambele citokine fiind implicate în patogeneza epilepsiei [7].

Eliberarea de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL 6, prin celulele UNV și infiltrarea leucocitelor în parenchimul cerebral, pot duce ulterior la schimbări disruptive, cum ar fi distrugerea joncțiunilor strânse ale celulelor endoteliale. Stresul celular stimulează eliberarea semnalelor de pericol în interiorul celulelor cu eliberarea și activarea receptorilor Toll like ai celulelor gliale, care la rândul său activează proteazele inflamatorii, cauzând leziuni secundare BHE timp de ore sau zile.

IL-1  $\beta$  a fost identificată ca fiind una dintre citokinele cu acțiune implicită în patogeneza epilepsiei, excitând neuronii direct prin activarea receptorului N-metil-D-aspartat [10]. Această creștere a excitabilității neuronale indusă de IL-1  $\beta$  exacerbează hiperactivitatea și excitotoxicitatea, ducând la degenerare hipocampală severă. A fost observată o creștere a IL-1  $\beta$ , în principal în celulele gliale ale hipocampului la 2 ore după inducerea medicamentoasă a SE pe modelele animale. IL-1  $\beta$  promovează producerea de chemokine proinflamatorii, cum ar fi CCL2, care induce migrarea celulelor imune și exacerbarea perturbării BHE și persistența neuroinflamației. CCL2, care este un chemoattractant deosebit de puternic pentru celulele de linie monocitară, este produs de neuronii hiperactivi și microglie [11].

Markerii biologici ai inflamației astfel servesc drept modalități de detectare a pacienților, la care inflamația joacă un rol crucial în epileptogeneză și în menținerea excitabilității neuronale. Astfel pot fi explicate efectele terapeutice ale imunoglobulinelor intravenoase și steroizilor în rândul pacienților cu encefalopatii epileptice, care deseori sunt rezistenți la drogurile epileptice convenționale [19].

Relația dintre SE febril (SEF) și asocierea cu epilepsia de lob temporal rămâne neclară. Un studiu longitudinal prospectiv amplu asupra copiilor cu status epileptic febril a avut drept scop clarificarea acestei asocieri, identificând

totodată biomarkerii epileptogenezei. Studiul FEBSTAT a inclus aproximativ 200 de copii care au prezentat convulsii febrile prelungite. Dintre cei 136 de participanți înscriși la care au fost efectuate PL, la 135 copii s-au determinat șapte sau mai puține leucocite pe mm<sup>3</sup> în LCR și doar trei au avut o concentrație de proteine >60 mg/dl [31]. Aceste constatări indică dificultatea de a găsi dovezi de inflamație sau biomarkeri circulanți în LCR, chiar și de la pacienții care au prezentat recent o formă de status epilepticus. SEF este, de asemenea, asociat cu eliberarea de citokine inflamatorii, în principal IL 1 $\beta$ . Eforturile de măsurare a IL 1 $\beta$  în LCR la copiii cu SEF au dat rezultate contradictorii, deși nivelurile ridicate ale acestor citokine au indicat un risc crescut de progresie către epilepsie la modelele animale [29]. De asemenea, expresia IL 1 $\beta$  crește semnificativ atunci când leucocitele la copiii cu SEF sunt stimulate cu un agonist al receptorilor de tip Toll, în comparație cu leucocitele subiecților de control. Prin urmare, se pare că este necesar un studiu suplimentar al sechelelor inflamatorii ale SEF pentru a determina consecințele sale asupra epileptogenezei. IL-1  $\beta$ , în special, poate apărea ca un biomarker viabil al epileptogenezei din FEBSTAT sau alte studii ale SEF [27].

Toll-like receptors (TLR) 4 este o proteină transmembranară care este foarte exprimată în neuroni, astrocite și microglie în special în situațiile patologice, cum ar fi leziunile celulare și crizele epileptice. Un studiu sugerează o asociere semnificativă între genotipurile homozigote și genotipurile heterozigote ale TLR4 și epilepsie. Identificarea acestor genotipuri poate servi ca factori de risc pentru apariția epilepsiei. Unele studii efectuate pe modele de șobolani sugerează ideea TLR4 este responsabil pentru farmacorezistență. Inhibiția TLR4 reglează eliberarea IL-1 [17]. Același studiu arată că căile inflamatorii sunt extrem de exprimate în cadrul farmacorezistenței. Factorii inflamatorii, cum ar fi TLR4 și IL-1 par a fi implicați în gena rețelei epileptice rezistente la medicamente. S-a propus ideea că TLR4 este un regulator al factorilor inflamatori IL-1, TNF și a altor citokine. Astfel acesta poate servi ca un biomarker pentru farmacorezistență [15].

HMGB1 este o proteină nucleară larg răspândită care în leziuni neuronale sau în timpul convulsiilor este rapid translocată în citoplasmă și eliberată în spațiul interstițial, contribuind apoi la generarea cascadei inflamatorii. Într-adevăr, în astrocite, monocite și microglia din hipocampul pacienților cu TLE există dovezi ale mișcării HMGB1 din nucleu spre citoplasmă. Ea este unul din cei mai cunoscuți mediatori ai inflamației, apărută din consecința leziunilor neuroinflamatorii, fapt dovedit prin modelele clinice ale epilepsiei. Ea este eliberată de către celulele imune în cadrul infecțiilor sau a inflamației

aseptice. Moartea celulară este asociată cu eliberare pasivă a HMGB1 [34]. Modelele experimentale ale epilepsiei sugerează ideea că forma disulfidică acetilată a HMGB1 este responsabilă de prezența inflamației în epilepsie. Un studiu pilot al epilepsiei focale farmacorezistente sugerează ideea că isoformele HMGB1 pot fi considerate ca biomarkeri importanți în stratificarea epilepsiei. Inhibiția farmacologică a HMGB1 a fost de succes în numeroase modele experimentale ale maladiei. HMGB1 îndeplinește multe criterii pentru un biomarker fluid bun, inclusiv o bună stabilitate în sânge. O valoare mai mare a HMGB1 a fost găsită în astrocitele șoarecilor după injectarea intrahipocampală a acidul kainic și la om în țesuturile epileptice obținute după intervențiile chirurgicale în cadrul sclerozei hipocampale. De asemenea, antagoniștii HMGB1 duc la scăderea recurenței convulsiilor. Se cere în următoarele studii evaluarea acestora în sângele pacienților [30].

Aquaporin 4 (AQP4) este o proteină membranară a canalelor de apă; este exprimată în celulele gliale din creier și măduva spinării. Aceste canale sunt localizate în membrana plasmatică astrocitică care se sprijină pe microvasele creierului sau pe pia mater. Atât expresia redusă, cât și localizarea incorectă a AQP4 pot duce la o modificare a funcției astrocitare și a homeostaziei [27]. Canalele mediate de AQP4 reglează trecerea apei în edemul vasogen cu exacerbarea edemului intracelular și astfel duc la edem citotoxic în SNC. S-a constatat că anomaliile în expresia, localizarea și funcția canalului ionic astrocitic pot provoca alterarea homeostaziei ionice și a neurotransmițătorilor, pot altera stresul oxidativ și duc la neuroinflamație. Supraexprimarea și localizarea alterată a canalelor AQP4 în astrocite a fost sugerată ca motiv al disfuncției barierei hematoencefalice (BBB) care declanșează factorii inflamatori și contribuie la progresia bolilor neurodegenerative [17].

Dovezile științifice susțin ipoteza că inflamația țesutului cerebral este o componentă centrală pentru dezvoltarea convulsiilor.

HIF 1 alfa este alt potențial biomarker care poate fi utilizat. Deoarece creierul este un mare consumator de energie acesta este destul de sensibil la hipoxie. În consecință, privarea prelungită și severă de oxigen poate contribui la afectare severă cerebrală prin inducerea morții celulare. Mediul celular, pentru a se adapta la mediul hipoxic prin activarea sau inițierea răspunsurilor fiziologice, este mediat prin factori inductibili ai hipoxiei (HIF) [13].

HIF - 1  $\alpha$  induce transcripția factorului de creștere endotelial (VEGF), eritropoietinei (EPO) și a receptorilor corespunzători (VEGFR și EPO-R), care crește

disponibilitatea oxigenului prin promovarea eritropoiezei și angiogenezei. În plus, HIF-1 este de asemenea posibil să activeze genele implicate în transportul și metabolismul glucozei. Rolul HIF-1 este important și pentru homeostazia normală în fața privării de oxigen. În plus, a fost observat că o hipoxie ușoară poate induce toleranță mai bună către o leziune hipoxică severă ulterioară prin activarea " factorului inductibil de hipoxie 1  $\alpha$ , permițând astfel adaptarea modificărilor necesare pentru o recuperare mai bună și mai timpurie a țesutului afectat [9]. De fapt, în condiții ischemice, activarea HIF-1 $\alpha$  în celule reprezintă un mecanism de protecție biologică endogenă care induce o protecție împotriva ischemiei cerebrale. Mai mult, se raportează că într - un spectru larg de boli, inclusiv epilepsia, HIF-1  $\alpha$  este un factor neuroprotector împotriva stresului, cum ar fi inflamația [7].

### Concluzii

1. Biomarkerii specifici au o mare importanță clinică în SE, fiind necesari pentru prognozarea bolii, riscul de a dezvolta sechele neurologice și rezistență la remediile antiepileptice, iar identificarea lor ar putea avea un impact semnificativ asupra evoluției clinice a bolii.

2. Un număr mare de biomarkeri legați de SE reflectă leziuni ale SNC, putând fi identificați în LCR și sânge, fiind de ajutor pentru diagnosticul și managementul SE non-convulsivant, în identificarea etiologiei SE. Creșterea timpurie a nivelurile de citokine, cum ar fi IL-1 $\beta$ , IL-6 sau S100-B, ar trebui să fie asociate mai frecvent cu SE infecțios sau autoimun. Acești biomarkeri ar putea ghida inițierea tratamentului specific. Sunt necesare studii suplimentare cu urmărire longitudinală a acestor biomarkeri și date clinice pentru a evalua valoarea lor de prognostic, în special capacitatea lor de a identifica prospectiv pacienții, dezvoltarea epilepsiei ulterioare sau pentru a prognoza rezultatele cognitive.

### Bibliografie

1. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Ann. Rev. Immunol.* 2011; 29:139–162.

2. Balosso S, Liu J, Bianchi ME et al. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-Methyl-d-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 21(12):1726–40.

3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ 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; 51:676–685.

4. Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *JNeurotrauma* 2009; 26:1497–1507.

5. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL-1beta associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia.* 2014; 55:1109–1119.

6. de Vries HE, Kooij G, Frenkel D et al. Inflammatory events at blood-brain barrier in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders: implications for clinical disease. *Epilepsia.* 2012; 53 (Suppl.6):45–52.

7. Engel J Jr; International League Against Epilepsy. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42:796–803.

8. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav* 2015; 49:13–16.

9. Heidari K, Vafaei A, Rastekenari AM et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury Systematic review and meta-analysis. *Brain Inj* 2015; 11:1–12.

10. Hoffmann A, Bredno J, Wendland MF et al. Validation of in vivo magnetic resonance imaging blood-brain barrier permeability measurements by comparison with gold standard histology. *Stroke* 2011; 42:2054–2060.

11. Janigro D. Are you in or out? Leukocyte, ion and neurotransmitter permeability across the epileptic blood-brain barrier. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl.1):26–34.

12. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G et al. Serum S-100 beta possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940:102–104.

13. Lehtimäki KA, Liimatainen S, Peltola J et al. The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 95:184–187.

14. Marchi N, Granata T, Ghosh C et al. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiological role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53:1877–1886.

15. Marchi N, Angelov L, Masaryk T et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia* 2007; 48:732–742.

16. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V et al. Peripheral markers of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 2004; 342:1–12.

17. Mao LY, Ding J, Peng WF et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia* 2013; 54:e142–e145.

18. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Toll-like receptor 4 and high mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *NatMed* 2010; 16:413–419.
19. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *JNeurotrauma* 2010; 27:1529–1540.
20. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *JNeurotrauma* 2010; 27:1529–1540.
21. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Interleukin-1beta biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 304–315.
22. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Interleukin-1beta biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 304–315.
23. Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 347–357.
24. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:1761–1774.
25. Pilzweger C, Holdenrieder S. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5:219–253.
26. Pitkanen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. *Neurology* 2002; 59: S27–S33.
27. Tanuma N, Miyata R, Nakajima K et al. Changes in cerebrospinal fluid biomarkers in human herpesvirus-6-associated acute encephalopathy/febrile seizures. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:564091.
28. Uden L, Calcagnile O, Uden J, et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med* 2015; 13: 292.
29. Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:31–40.
30. Wathen C, Janigro D. IL-1beta associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia* 2014; 55:1313.
31. Yang H, Lundback P, Ottosson L, et al. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). *Mol Med* 2012; 18: 250–259.
32. Zurolo E, Iyer A, Maroso M, et al. Activation of Toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development. *Brain* 2011; 134:1015–1032.



## BIOMARKERII LEZIUNII RENALE ACUTE LA COPIII CU SINDROM NEFROTIC

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova*

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** biomarkeri, sindrom nefrotic, leziune renală acută, copii.

*Introducere.* Sindromul nefrotic reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală cronică în populația pediatrică. Studiile recente relevă date despre creșterea incidenței leziunii renale acute în sindromul nefrotic la copii, cu obiectivizarea necesităților diagnosticului prompt și precoce. Astfel, utilizarea biomarkerilor în diagnosticul leziunilor renale permit identificarea topografică a leziunilor, gradul de severitate și durata procesului patologic. *Material și metode.* Au fost studiate 41 de articole originale de specialitate publicate pe rețelele PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne. S-au selectat preponderant cele publicate în ultimii 5 ani. Principalele repere de selectare au fost descrierea biomarkerilor caracteristici leziunii renale acute în cadrul sindromului nefrotic.

*Rezultate.* Biomarkerii caracteristici leziunii renale acute, cel mai frecvent descriși și care au demonstrat rezultate promițătoare sunt: lipopocalinul asociat neutrofil gelatinazei (NGAL), cistatina C (Cys C), molecula de leziuni renale 1 (KIM-1), interleukina-18 (IL-18) și proteina de legare a acizilor grași de tip hepatic (L-FABP). *Concluzii.* Biomarkerii injuriei renale, în corelație cu indicii funcției renale, pot contribui la diagnosticul timpuriu și aprecierea eficacității tratamentului și prognosticului bolii.

### SUMMARY

#### BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

**Keywords:** biomarkers, nephrotic syndrome, acute kidney injury, children.

*Background.* Nephrotic syndrome is the most common chronic kidney disease in the pediatric population. Recent studies have revealed evidence of an increased incidence of acute kidney injury in children with nephrotic syndrome in order to obtain early and rapid diagnosis. Thus, the use of biomarkers for the diagnosis of renal lesions allows the topographic identification of lesions, the degree of gravity and the duration of the pathological process. *Material and methods.* 40 original expert articles published on PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne networks were reviewed. We have reviewed most of those that have been published in the past five years. Those published in the last 5 years were mainly selected. The main points of selection were the description of biomarkers typical of acute kidney injury in nephrotic syndrome. *Results.* Biomarkers characteristic of acute kidney injury, most frequently described and which have shown promising results are: neutrophil gelatinase-associated lipopocalin (NGAL), cystatin C (Cys C), kidney injury molecule 1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18), and liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP). *Conclusions.* Biomarkers of renal injury, in correlation with renal function indices, can contribute to early diagnosis, as well as to the assessment of the effectiveness of treatment and prognosis of the disease.

**Introducere.** Sindromul nefrotic (SN) conform *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), este cea mai frecventă boală glomerulară la copii, cu o incidență de 1,15-16,9 cazuri la 100.000 de copii, caracterizat prin proteinurie (> 40 mg/m<sup>2</sup>/h), hipoproteinemie și hipoalbuminemie, hiperlipidemie și edem generalizat [10,15,25]. Complicațiile majore cu care se asociază SN

sunt: infecțiile, hipovolemia, tromboembolismul venos (TEV) și leziune renală acută (LRA) [19].

Conform KDIGO, LRA se caracterizează printr-o creștere a creatininei serice cu 0,3 mg/dl în decurs de 48 h sau de 1,5 ori față de valoarea inițială, produsă în ultimele șapte zile, sau scăderea volumului de urină <0,5 ml/kg/h, timp de șase ore [14]. Studiile recente [12, 40] au

demonstrat că incidența LRA la copiii cu SN variază de la 1,28% la 38,26%. LRA fiind un factor de risc care determină progresia SN spre boala cronică renală (BCR) [13, 22]. În studiul efectuat pe un lot de 355 de copii cu SN, incidența LRA conform definiției pRIFLE (*Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease*) a constituit 23,66% [19]. Alte studii recente au raportat rate ale LRA de 58,6% pentru un lot de 336 copii și 50,9% pentru 615 copii spitalizați [1, 30, 33]. În studiul efectuat de Kim MY., o treime (32,2%) din spitalizările cu SN cu debut în copilărie au fost asociate cu LRA [16].

Sindromul nefrotic steroid-dependent (SNSD) și sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) au fost mai susceptibile de a fi asociate cu LRA în comparație cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS), fapt descris și în studiul efectuat de Rheault și colegii [30].

În majoritatea cazurilor, LRA este frecventă în rândul pacienților cu comorbidități, fiind corelată cu o frecvență crescută a complicațiilor, inclusiv deces [21] și BCR. În mod specific, ratele de deces au fost raportate cu tendință de creștere odată cu creșterea severității LRA de la 15,9% în stadiul I, la 49,3% la pacienții dependenți de dializă [33, 35]. Sunil Kushwah a demonstrat că asocierea LRA cu scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) în cadrul SN, s-a soldat cu leziuni renale ireversibile, după o urmărire de 3 luni [34].

Studii recente raportează ca factori de risc pentru dezvoltarea LRA la copiii cu SN sunt: hipovolemia, tromboză venoasă renală bilaterală, necroza tubulară acută [7] nefrită interstițială secundară antibioticelor sau agenților antiinflamatori nesteroidieni, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), ale blocanților receptorilor angiotensinei (BRA) sau inhibitorilor de calcineurină (ICN)[1, 16, 29, 34, 39]. Un studiu retrospectiv pe un lot de 16 copii cu SNSR tratați cu ICN a constatat că LRA a fost raportată în 81,3% cazuri [3].

Severitatea evoluției LRA poate varia de la modificări asimptomatice și tranzitorii ale parametrilor de laborator până la tulburări majore și rapid fatale în reglarea eficienței a homeostaziei lichidelor. Diagnosticul LRA în stadiile sale incipiente și potențial reversibile precum și managementul oportun pentru prevenirea progresiei spre BCR, rămâne un obiectiv major pentru cercetările ulterioare [27]. Studiul tot mai detaliat a noilor biomarkeri, cresc perspectiva asupra diagnosticului precoce a LRA. Există dovezi că acești biomarkeri ar putea indica, chiar și mecanismul LRA [8, 20, 31].

**Material și metode.** Au fost studiate 40 de articole originale de specialitate publicate pe rețelele PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne. S-au selectat

preponderant cele publicate ultimii 5 ani. Principalele repere de selectare au fost descrierea biomarkerilor caracteristici leziunii renale acute în cadrul sindromului nefrotic.

**Rezultate.** Studiul recent raportează utilizarea de noi biomarkeri, cum ar fi lipocalinul asociat neutrofil gelatinazei (NGAL), cistatina C (Cys C), molecula de leziuni renale 1 (KIM-1), interleukina-18 (IL-18) și proteina de legare a acizilor grași de tip hepatic (L-FABP) [36], în detectarea precoce a LRA [23]. Parikh și colab. au demonstrat că biomarkeri precum IL-18, NGAL, L-FABP, KIM-1 în ser și urină pot oferi informații despre funcția glomerulară sau tubulară, leziunile glomerulare, tubulare sau interstițiale, prezența inflamației sau proceselor regenerative [9, 26]. Aprecierea în raport cu durata de la debutul procesului patologic de asemenea s-a dovedit a fi importantă, astfel NGAL și KIM-1, după 12 ore au înregistrat cele mai mari valori [9].

**Cistatina C (CysC)** este o proteină cu greutate mică, aproximativ 13,3 kDa, alcătuită din 122 aminoacizi, aparținând inhibitorilor de protează a cistatinei. CysC este omniprezentă, produsă de toate celulele nucleate într-un ritm constant și filtrată liber de rinichi, fiind complet catabolizată în tubul renal proximal fără a fi reabsorbită în sânge [2,23]. Concentrația serică CysC nu este afectată de sex, vârstă, rasă, aportul de proteine sau masa musculară, spre deosebire de creatinina serică (CrS). S-a demonstrat că CysC detectează LRA la pacienții în stare critică, cu 1-2 zile mai devreme decât CrS [23]. Studiul recent a raportat că CysC reprezintă un marker mai fiabil al RFG decât creatinina, în special în leziunea renală precoce [2] cu o sensibilitate a CysC în diagnosticarea insuficienței renale de 82,8%, iar a CrS doar de 68,2%, astfel CysC fiind mai ușor de detectat [38]. Nivelul CysC poate fi influențat de condiții precum disfuncții ale glandei tiroide, corticoterapie, boli inflamatorii, totuși se consideră a fi un marker sensibil, pentru predicția și diagnosticul LRA la copii [2, 5, 28].

**Lipocalina asociată neutrofil gelatinazei (NGAL)** este o proteină de 25 kD, ce aparține superfamiliei lipocalinelor, formată din 178 de aminoacizi. NGAL este rapid și masiv crescută în diferite leziuni tubulare și glomerulare [18]. NGAL are o sensibilitate și o specificitate înaltă (90 și 99%), precum și capacitatea de a diferenția între LRA și alte cauze ale creșterii nivelurilor CrS, cum ar fi BCR și azotemia prerenală. NGAL este exprimat la niveluri foarte scăzute în țesuturile umane, inclusiv rinichi, trahee, plămâni, stomac și colon, dar crește semnificativ în prezența inflamației și a epitelului tubular lezat [17, 20]. Nivelurile de NGAL în plasmă și urină sunt crescute pe măsură ce producția de NGAL este reglată prin feedback pozitiv în

cazul injuriilor renale acute [23]. Valorile urinare crescute de NGAL rezultă din cauza reabsorbției insuficiente din volumul filtrat, pe când în sânge se datorează scăderii RFG-ului, cu scăderea clearance-ului și acumularea ulterioară în circulația sistemică [11]. Nivelurile urinare cât și serice de NGAL analizate într-un studiu de meta-analiză, care au inclus 24 de publicații, au fost mult mai mari la 6 ore de la afectarea renală, decât la 24 până la 48 de ore înainte de diagnosticarea LRA prin mijloace convenționale [23]. Bennett și colab. au sugerat că nivelurile NGAL urinar ar putea distinge SNSR, or acești copii au avut niveluri semnificativ mai mari de NGAL urinar decât lotul de control și copiii cu SNS [4, 20].

**Interleukina-18 urinară** (uIL-18), o citokină pro-inflamatorie, reprezintă un mediator al leziunii renale ischemice, care induce necroza tubulară acută și infiltrarea neutrofilelor și monocitelor în parenchimul renal [2]. Nivelul uIL-18 crește la nivel renal în special după leziuni ischemice, printr-un mecanism reglat de caspaza-1 [9]. Este un predictor sensibil și timpuriu al LRA, corelând cu severitatea evoluției și ratele de mortalitate. La pacienții cu LRA, uIL-18 poate crește timp de 4-6 ore, atingând vârful la 12 ore și rămânând semnificativ mai mare după 48 ore [38]. Într-un studiu transversal, pe un lot 72 copii, nivelurile uIL-18, au fost semnificativ mai înalte la pacienții cu LRA, comparativ cu subiecții cu infecție a tractului urinar, BCR, sau azotemie prerenală [23].

Alte studii raportează că nivelurile uIL-18 au fost crescute înainte de creșterea nivelului Crs la pacienții cu sindrom de detresă respiratorie care au dezvoltat LRA. Atât nivelurile IL-18, cât și NGAL au fost asociate în mod independent cu durata LRA. Cu toate acestea nivelul uIL-18 poate fi, de asemenea, influențată de o serie de variabile, cum ar fi endotoxemia, leziunile imunologice și toxicitatea cisplatinei [23].

**Molecula 1 de leziune renală (KIM-1)** reprezintă o glicoproteină transmembranară de tip I, cu o greutate de 100 kDa, constând din 359 de resturi de aminoacizi fiind membru al superfamiliei imunoglobulinelor, cu un domeniu de imunoglobulină și mucină [38]. KIM-1 este nesemnificativă în lipsa proceselor patologice, dar este bine exprimată în tubulii proximali după leziuni ischemice și toxice. Are un ectodomain care este eliberat în lumenul tubular și poate fi măsurat în urină [20, 37]. Deoarece nivelurile au fost mai mari în caz de SNSR în comparație cu SNSD, KIM-1 urinar (uKIM-1) este considerat un marker al severității bolii la copiii cu SN [2, 6]. Concentrațiile urinare de KIM-1 și NGAL s-au corelat bine atât cu LRA, cât și cu nefrită tubulointerstițială acută (NTA) la pacienții cu SN. Studiul efectuat de Brandao M. a raportat prezența concentrațiilor urinare ridicate ale biomarkerilor

LRA, chiar și la pacienții cu NTA la nivelul cortexului renal de doar 10%. Concentrațiile urinare de NGAL și KIM-1 sunt mai mari la pacienții cu NTA asociat cu glomerulonefrită neproliferativă comparativ la pacienții cu glomerulonefrită proliferativă [20].

**Proteinele hepatice care leagă acizii grași (L-FABP)** sunt proteine citoplasmatică de 15 kDa, din familia de proteine ce leagă lipidele. Ele facilitează transferul acizilor grași între membranele celulare. L-FABP apare în principal în ficat, dar se găsește și în rinichi și intestinul subțire în cantități mici [32]. L-FABP urinar este nedetectabil în urina unui subiect sănătos. În condiții ischemice, reabsorbția tubulară proximală a L-FABP este redusă, astfel concentrația urinară crește [23, 38]. Noiri și colab. au demonstrat creșterea concentrației L-FABP în urină observată la 1 oră după ischemie [24]. Susantiphong și colab. au efectuat o meta-analiză a studiilor despre testele diagnostice care evaluează performanța L-FABP urinară în LRA, identificând că sensibilitatea estimată a nivelului de L-FABP urinar pentru diagnosticul de LRA a constituit 74,5%, iar specificitatea a fost de 77,6% [9, 35].

**Concluzii.** Determinarea nivelului biomarkerilor serici și urinari cu specificitate și sensibilitate ridicată permit diagnosticul precoce și monitorizarea evoluției bolii renale. Astfel, uNGAL și ser Cys-C, pot prezice LRA la copiii cu boli critice; IL-18 prezentă în caz de procese inflamatorii și în asociere cu NGAL poate stabili durata LRA; KIM-1 considerat un marker al severității bolii este crescut în caz de ischemie și leziuni toxice, iar FABPs crește direct proporțional cu scăderea capacității de absorbție a epiteliului renal. Performanța biomarkerilor crește semnificativ în caz de asociere cu markerii funcției renale și aprecierea în raport cu durata de la debutul procesului patologic. În acest context, stabilirea combinațiilor potrivite de biomarkeri cu evaluarea în cadrul manifestărilor clinice, reprezintă o perspectivă de succes în managementul leziunilor renale acute pediatrice.

#### **Bibliografie:**

1. Alain Meyrier, Patrick Niaudet. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney International*, 2018 Nov;94(5):861-869. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.024.
2. T.E. Bjerklund Johansen, F. M.E. Wagenlehner, Y.-H. Cho, T. Matsumoto, J. N. Krieger, D. Shoskes, K. Naber. *Urogenital Infections and Inflammations*. Angela Ciuntu, Jana Bernic. *Biomarkers in children with kidney diseases*. 2021, p.15, ZB MED Publication Portal for Life Sciences.
3. Beins, N.T., Dell, K.M. Long-term outcomes in children with steroid-resistant nephrotic syndrome

treated with calcineurin inhibitors. *Front. Pediatr. Front Pediatr.* 2015 Nov 27;3:104. doi: 10.3389/fped.2015.00104.

4. Bennett MR, Piyaphanee N, Czech K, Mitsnemes M, Devarajan P. NGAL distinguishes steroid sensitivity in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):807-12. doi: 10.1007/s00467-011-2075-7.

5. Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Oct;20(10):1019-1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849.

6. Bieniaś B, Zajączkowska M, Borzęcka H, Sikora P, Wiczorkiewicz-Plaza A, Wilczyńska B. Early markers of tubulointerstitial fibrosis in children with idiopathic nephrotic syndrome: preliminary report. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(42):e1746. doi: 10.1097/MD.0000000000001746.

7. Cantais A, Hammouda Z, Mory O, et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2016 Aug;31(8):1355-62. doi: 10.1007/s00467-016-3313-9.

8. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin Pediatr.* 2011; 23:194-200. doi: 10.1097/MOP.0b013e328343f4dd.

9. Dong-Jin Oh (2020) A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail.* 2020; 42(1): 154-165. doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300

10. Emmanuel Ademola Anigilaje, Ishola Ibraheem. Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome at the University of Abuja Teaching Hospital, Abuja, Nigeria: 2016 to 2021. *AIMS Medical Science* 2022, Volume 9, Issue 1: 18-31. doi: 10.3934/medsci.2022004

11. Gacka E, Zyczkowski M, Bogacki R, Paradysz A, Hyla-Klekot L. The Usefulness of Determining Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration Excreted in the Urine in the Evaluation of Cyclosporine A Nephrotoxicity in Children with Nephrotic Syndrome. *Dis Markers.* 2016;6872149. doi: 10.1155/2016/6872149.

12. Guan N, Yao Y, Xiao H, Ding J, Zhong X, Wang F, Liu X, Zhang H, Su B. Factors predicting the recovery from acute kidney injury in children with primary nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Sep;25(9):1011-1017. doi: 10.1007/s10157-021-02074-z

13. Honghua Lu, Liping Xiao, Mengqi Song, Acute kidney injury in patients with primary nephrotic syndrome: influencing factors and coping strategies. Lu et al. *BMC Nephrology* 2022; 23:90 <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02720-y>

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012; v.2, issue 1, p.132

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Official Journal of the International Society of Nephrology. *Kidney International.* 2021; 100, S1-S276

16. Kim MY, Cho MH, Kim JH, Ahn YH, Choi HJ, Ha IS, et al. Acute kidney injury in childhood-onset nephrotic syndrome: Incidence and risk factors in hospitalized patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2018 Dec;37(4):347-355. doi: 10.23876/j.krcp.18.0098.

17. Lubell TR, Barasch JM, Xu K, Ieni M, Cabrera KI, Dayan PS. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the diagnosis of urinary tract infections. *Pediatrics.* 2017 Dec;140(6):e20171090. Epub 2017 Nov 16. doi: 10.1542/peds.2017-1090

18. Makris K, Rizos D, Kafkas N, Haliassos A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1519-32. doi: 10.1515/cclm-2012-0227.

19. Manjuri Sharma, Arunima Mahanta, Anup Kumar Barman. Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome: a single-center study. *Clin Kidney J.* 2018 Oct;11(5):655-658. doi: 10.1093/ckj/sfy024.

20. Maria Brandão Tavares, Caroline Vilas Boas de Melo, Paula Neves Fernandes. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *J Bras Nefrol.* 2021 Jan-Mar; 43(1): 20-27. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0021

21. Mehta, R.L., Cerdá, J., Burdmann, E.A., Tonelli, M., García-García, G., Jha, V., Susantitaphong, P., Rocco, M., Vanholder, R., Sever, M.S., et al. International Society of Nephrology's 0 by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015 Jun 27;385(9987):2616-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X.

22. Melo CVB, Tavares MB, Fernandes PN, Dos Santos Silva CA, Couto RD, Oliveira MB, Dos-Santos WLC. Urinary cytology: a potential tool for differential diagnosis of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *BMC Res Notes.* 2020 Aug 27;13(1):401. doi: 10.1186/s13104-020-05244-6.

23. Mohd Ashraf, Naveed Shahzad, Mohd Irshad. Pediatric acute kidney injury: A syndrome under paradigm shift. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 18(8):518-26. doi:10.4103/0972-5229.138156

24. Noiri E, Doi K, Negishi K, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Apr;296(4):F669-79. doi: 10.1152/ajprenal.90513.2008.

25. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children.

- Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):61-74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
26. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1677-1685. doi: 10.1681/ASN.2016101127.
27. [Shabeeta Bai](#), [Khemchand N Moorani](#), [Bilquis Naeem](#), [Muhammad Ashfaq](#), [Rajesh .Ejaz Ur Rehman](#)<sup>4</sup> Etiology, Clinical Profile, and Short-Term Outcome of Children With Acute Kidney Injury. *Cureus.* 2022 Feb; 14(2): e22563.. doi: 10.7759/cureus.22563
28. Prasad Devarajan, Tej K Mattoo, Laurie Wilkie. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UpToDate* Jun 09, 2020.
29. Rheault MN, Wei CC, Hains DS, et al. Increasing frequency of acute kidney injury amongst children hospitalized with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jan;29(1):139-47. doi: 10.1007/s00467-013-2607-4.
30. Rheault, M.N., Zhang, L., Selewski, D.T., Kallash, M., Tran, C.L., Seamon, M., Katsoufis, C., Ashoor, I., Hernandez, J., Supe-Markovina, K., et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Soc Nephrol.* 2015 Dec 7;10(12):2110-8. doi: 10.2215/CJN.06620615
31. Shina Menon. Acute Kidney Injury in Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2019 Jan 14;6:428. doi: 10.3389/fped.2018.00428.
32. Shingai N, Morito T, Najima Y, Igarashi A, Kobayashi T, Doki N, Kakihana K, Ohashi K, Ando M: Urinary livertype fatty acid-binding protein linked with increased risk of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014. 20:2010-2014.
33. Sophia Lionaki, George Liapis, John N. Boletis. Pathogenesis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulopathies. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul; 55(7): 365.. doi: 10.3390/medicina55070365
34. Sunil Kushwah, Menka Yadav, Pankaj Hari, Jitendra Meena, Incidence and Determinants of Acute Kidney Injury in Patients with Nephrotic Syndrome. *Asian Journal of Pediatric Nephrology.* 2019; 2(2):75. doi:10.4103/AJPN.AJPN\_25\_19
35. Susantitaphong, P., Cruz, D.N., Cerda, J., Abulfaraj, M., Alqahtani, F., Koulouridis, I., Jaber, B.L., Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;8(9):1482-93. doi: 10.2215/CJN.00710113.
36. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: Functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:361078. doi: 10.1155/2013/361078.
37. Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, Bauer F, Tönshoff B, Fichtner A, Westhoff TH. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Eur J Pediatr.* 2017 Jun;176(6):745-755. doi: 10.1007/s00431-017-2907-y.
38. Xiaoqin Liu, Yi Guan, Sheng Xu, Qingzhao Li, Yuanbo Sun, Ruijie Han, Chunyang Jiang. Early Predictors of Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):680-700. doi: 10.1159/000447937.
39. Yaseen A, Tresa V, Lanewala AA, Hashmi S, Ali I, Khatri S, et al. Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2017; 39(1): 323-327. doi: 10.1080/0886022X.2016.1277743
40. Zhou YL, Du XG. Risk factors of acute kidney injury complicating adult primary nephrotic syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2020 Aug 30;42(4):436-443. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.12077.

## IMPORTANȚA IDENTIFICĂRII, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI FAMILIALE HETEROZIGOTE ÎN RÂNDUL POPULAȚIEI PEDIATRICE

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

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

### SUMMARY

#### THE IMPORTANCE OF IDENTIFYING, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN

**Keywords:** heterozygous familial hypercholesterolemia, children.

Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) is a frequent, autosomal dominant clinical entity (1:220 people worldwide), characterized by an increase in the level of low molecular density lipoproteins (LDL-C), throughout life and which, in the absence of treatment accelerates the onset of atherosclerosis, increasing the risk of cardiovascular events. The most common causes are pathogenic variants (mutations) of the LDL receptor (LDL-R) gene, which are responsible for 85% - 90% of genetically confirmed ones, of the apolipoprotein B (ApoB) gene, which result in decreased binding of LDL to receptor (LDL-R), or of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) gene, which causes increased destruction of LDL-R, being responsible for 5% - 15% and 1% of cases, respectively. It is crucial to consider the diagnosis of HeFH, in children with LDL-C >160 mg/dL (4.1 mmol/L, persistent!), in adults with LDL-C >190 mg/dL (4.9 mmol/L) (especially if there is a family history of early CVD) and in all those with early CVD. HeFH is significantly underdiagnosed and undertreated, especially in the pediatric population. The burden of early diagnosis remains on the shoulders of pediatricians, who hold a unique potential to facilitate improved detection and management of this pathology, at least until adulthood.

### РЕЗЮМЕ

#### ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, дети.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГeСГХС) — частая, аутомомно-доминантная клиническая форма (1:220 человек во всем мире), характеризующаяся повышением уровня липопротеинов низкой молекулярной плотности (ХС ЛПНП) на протяжении всей жизни и которая при отсутствии лечения ускоряет появление атеросклероза, повышение риска сердечно-сосудистых событий. Наиболее частыми причинами являются патогенные варианты (мутации) гена рецептора ЛПНП (ЛПНП-Р), ответственные за 85-90% генетически подтвержденных, гена аполипопротеина В (АpoВ), которые приводят к снижению связывания LDL к рецептору (LDL-R) или гена пропротеинконвертазы субтилизин/кexин 9 (PCSK9), который вызывает повышенную деструкцию LDL-R, отвечая за 5% - 15% и 1% случаев соответственно. Крайне важно рассмотреть диагноз ГeСГХС у детей с ХС-ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л, персистирующий!), у взрослых с ХС-ЛПНП >190 мг/дл (4,9 ммоль/л) (особенно при наличии семейного анамнеза ранних ССЗ) и у всех с ранним ССЗ. ГeСГХС в значительной степени недооценивается и недолечивается, особенно в педиатрической популяции. Бремя ранней диагностики остается на плечах педиатров, которые обладают уникальным потенциалом для улучшения выявления и лечения этой патологии, по крайней мере, до взрослой жизни.

**Introducere.** Hipercolesterolemia familială heterozigotă (HFHe) reprezintă o condiție medicală moștenită genetic, deci prezentă încă de la naștere, și se caracterizează prin creșterea nivelului de *lipoproteine* cu *densitate* moleculară mică (LDL-C), care este recunoscut a fi un factor de risc major pentru dezvoltarea aterosclerozei, afecțiune ce crește riscul de infarct și accident vascular la vârste tinere [12].

HF este stabilită ca diagnostic, în baza unei combinații ponderate de constatări fizice, antecedente personale sau familiale de hipercolesterolemie, boală aterosclerotică precoce, cu debut timpuriu și nivelul de LDL-C circulant. Xantoamele tendonului extensor (de obicei tendoanele lui Ahile, subpatelar și extensorii ale mâinii) cu niveluri extrem de ridicate de LDL-C sunt considerate specifice pentru HF. Cu toate acestea, la copii și adulții tineri, un istoric familial de BCV și niveluri crescute de LDL-C sunt adesea singurele constatări [2, 10].

Chiar dacă, diagnosticul de HF poate fi stabilit pe baza caracteristicilor clinice, totuși testarea genetică poate oferi o perspectivă suplimentară cu privire la diagnostic și

riscul cardiovascular adiacent. Date recente din 7 studii caz-control și 5 studii de cohortă prospective (>26 000 de indivizi) sugerează că, un subiect cu orice nivel de LDL-C, cu o mutație identificată, prezintă un risc cardiovascular semnificativ mai mare decât un individ cu același LDL-C, dar fără o mutație aparentă patogenă. De asemenea, aceleași cercetări notează faptul că, persoanele cu un nivel de LDL-C  $\geq 190$  mg/dL (4,9 mmol/L), fără o mutație patogenă pentru HF, prezintă un risc de 6 ori mai mare de BCV, cei cu o mutație patogenă - un risc de 22 de ori mai mare, decât cei cu un LDL-C  $\leq 130$  mg/dL, reflectând probabil o aterogenitate mai mare a creșterii LDL-C pe tot parcursul vieții în HF, comparativ cu creșterea LDL-C dobândită mai târziu [9].

Deși nu există criteriile recunoscute la nivel internațional pentru diagnosticul HF, există instrumente de diagnosticare utilizate, respectiv criteriile propuse de US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED, tabelul 1) [17], UK Simon Broome system (tabelul 2) [13], Dutch Lipid Clinic Network (tabelul 3), and National Lipid Association expert panel [7].

Tabelul 1

**Criterii US MEDPED**

HF este diagnosticată dacă CT, depășește aceste puncte de limită în mg/dL (mmol/L)*				
Vârstă, ani	Rudă de gradul I cu HF	Rudă de gradul II cu HF	Rudă de gradul III cu HF	Populație generală
<20	220 mg/dL (5.7 mmol/L)	230 mg/dL (5.9 mmol/L)	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	270 mg/dL (7.0 mmol/L)
20-29	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	250 mg/dL (6.5 mmol/L)	260 mg/dL (6.7 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)
30-39	270 mg/dL (7.0 mmol/L)	280 mg/dL (7.2 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	340 mg/dL (8.8 mmol/L)
$\geq 40$	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	300 mg/dL (7.8 mmol/L)	310 mg/dL (8.0 mmol/L)	360 mg/dL (9.3 mmol/L)

Tabelul 2

**Criterii Simon Broome**

Criterii	
La adulți: CT >7,5 mmol/L (290,0 mg/dL) (sau când este disponibil, LDL-C >4,9 mmol/L [189,5 mg.dL]) La copii și adolescenți: CT > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4 mmol/L (154,7 mg/dL) și	Definită
Xantom tendinos la pacient sau rudă de gradul I/II, SAU alternativ:	
Prezența mutației LDL-R, ApoB sau PCSK9	

La adulți: CT >7,5 mmol/L (290,0 mg/dL) (sau când este disponibil, LDL-C >4,9 mmol/L [189,5 mg/dL]) La copii și adolescenți: CT > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4 mmol/L (154,7 mg/dL) ȘI	Probabilă
Antecedente familiale de IMA <50 de ani la ruda de gradul doi sau <60 de ani la ruda de gradul I SAU alternativ	
Istoric familial de CT >7,5 mmol/L (290,0 mg/dL) la o rudă de gradul I sau II.	

Tabelul 3

### Criteria Dutch Lipid Clinic Network

Criteria	Puncte
<b>1) Antecedente familiale</b>	
- Rudă de gradul întâi cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați<55 ani, femei<60 ani) sau rudă de de gradul I cu LDL-C peste percentila 95	1
-Rudă de gradul întâi cu xantom tendinos și/sau arc cornean, sau copii< 18 ani, cu LDL-C peste percentila 95	2
<b>2) Antecedente clinice personale</b>	
Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați<55 ani, femei<60 ani)	2
Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică prematură (bărbați<55 ani, femei<60 ani)	1
<b>3) Examen fizic (a)</b>	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean sub vârsta de 45 de ani	4
<b>4) LDL-C (fără tratament)</b>	
LDL-C ≥8,5 mmol/L (≥325 mg/dL)	8
LDL-C 6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDL-C 5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDL-C 4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
<b>5) Analiza ADN</b>	
- Mutații funcționale la nivelul genelor LDLR, apoB sau PCSK9	8

**Notă:** Alegeți doar un scor pe grupă, cel mai înalt aplicabil; diagnosticul se bazează pe numărul total de puncte obținute: HF „certă” necesită >8 puncte, HF „probabilă” necesită 6-8 puncte, HF „posibilă” necesită 3-5 puncte (a) Se exclude una pe cealaltă (ex. maxim 6 puncte dacă ambele sunt prezente).

Dutch Lipid Clinic Network și UK Simon Broome system sunt singurele instrumente care încorporează rezultatele testelor genetice în algoritmul lor. Și, dacă conform UK Simon Broome system un test genetic pozitiv este suficient pentru un diagnostic definitiv de HF, în cazul Dutch Lipid Clinic Network un test genetic pozitiv ar trebui să fie însoțit de un criteriu suplimentar (de exemplu, niveluri

crescute de LDL-C) pentru a îndeplini criteriile definitive pentru confirmare. Deși, instrumentele de diagnostic existente diferă unele de altele, atât ca structură, cât și ca valorile limită ale nivelului de LDL-C necesar diagnosticului, valorile lor predictive sunt comparabile.

**Testare genetică.** Diagnosticul genetic implică testarea variantelor patogene cunoscute la nivelul genelor LDLR, ApoB și PCSK9, sau chiar secvențierea întregului genom. Totuși, un procent substanțial de subiecți cu un diagnostic clinic definitiv de HF pot să nu prezinte o mutație identificabilă, respectiv, HF poate fi considerată secundară unei mutații neidentificate sau de natură poligenică. Cu toate acestea, forma poligenică pare să nu fie asociată



în mod obișnuit cu modelul de moștenire autosomal dominant observat în unele familii cu acest diagnostic [5].

Consilierea genetică este benefică pentru siguranța că pacientul înțelege riscurile și beneficiile testării genetice. Rezultatele testelor, ar trebui să completeze diagnosticul, adițional datelor clinice și de laborator non-genetice. Și, indiferent de rezultatele testelor genetice, medicamentele eficiente scăderii nivelului de colesterol, sunt indicate pentru tratament, în cazul HF suspecte.

**Screening universal** la copiii cu intervalul de vârstă între 9 și 11 ani, conform recomandărilor National Heart, Lung, and Blood Institute, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, National Lipid Association, and American College of Cardiology, rămâne a fi cel mai bun instrument pentru decelarea celor cu și fără hipercolesteremie familială și are potențialul de a îmbunătăți, în mod substanțial procesul de depistare activă a cazurilor [1, 15].

Screeningul lipidic mai devreme la vârsta de 2 ani este recomandat dacă un copil are un istoric familial de boală cardiovasculară cu debut precoce (bărbați, cu vârsta <55 ani; femei, cu vârsta <65 ani) la un părinte, bunic, mătușă, unchi sau frate; un părinte cu CT >240 mg/dL (6,2 mmol/L); sau dacă copilul prezintă factori de risc cardiovascular subiacenți, cum ar fi diabetul zaharat sau obezitatea, etc. [14].

**Screening în cascadă.** Diagnosticul HF la un copil sau la un părinte oferă posibilitatea inițierii screeningului în cascadă, ce implică testarea tuturor rudelor de gradul întâi pentru un LDL-C crescut, sau o mutație genetică cunoscută. Când rudele de gradul I ale pacientului index sunt identificate ca având HF, ele devin cazul index, pentru screening-ul în cascadă ulterioară al rudelor de gradul doi și trei [8, 11].

**Tratament.** Modificări ale dietei și ale stilului de viață sunt punctul de start, pentru scăderea LDL-C la pacienții cu HF, însă tratamentul medicamentos este necesar pentru a atinge un nivel adecvat al acestuia, obiectiv propus pentru populația pediatrică fiind de <110 mg/dL (2,8 mmol/L) [7]. În prezent, pentru subiecții pediatrici cu HF nu există studii, care să stabilească o reducere a evenimentelor vasculare în asociere cu inițierea timpurie a tratamentului (după 3 - 6 luni de modificare a stilului de viață), totuși, este demonstrat că cei cu diagnostic confirmat au o grosime intima-media carotidiană (detectabilă, în intervalul de vârstă 8 - 10 ani) semnificativ mai mare (crește progresiv), decât frații/surorile neafecțați, de asemenea, prezintă cantități mici de calcificare a arterelor coronare (indicativ de placa avansată), totuși tratamentul cu statine a determină stabilizarea/regresia grosimii

carotidei intime-media. În baza acestor constatări, cât și a siguranței demonstrată a statinelor, inclusiv aprobarea de către Food and Drug Administration (FDA), acestea (de obicei la doze reduse) se recomandă începând cu vârsta de 8 și 10 ani la copiii cu diagnostic confirmat [3].

Pravastatina și pitavastatina sunt aprobate de FDA, pentru copiii cu vârsta  $\geq 8$  ani, în timp ce celelalte 5 statine – rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina sunt aprobate pentru vârsta  $\geq 10$  ani [16]. Ezetimibul aprobat de FDA, oferă o reducere semnificativă a LDL-C, fără probleme semnificative de siguranță (nu afectează negativ creșterea și dezvoltarea). Într-un studiu prospectiv, multicentric, controlat cu placebo, care a inclus 248 de copii cu HF cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, timp de 33 de săptămâni, combinația dintre ezetimibe cu simvastatină au oferit o reducere suplimentară cu 16% a LDL-C, comparativ cu simvastatină în monoterapie. Colesevelam, un sechestrator de acizi biliari, aprobat de FDA, în monoterapie sau în combinație cu statine reduce nivelul de LDL-C cu 13% - 18% și poate fi util, ca terapie adjuvantă. [4]. Inhibitorii PCSK9, care determină o creștere a numărului LDL-R disponibil și o reducere a LDL-C, nu au fost încă studiați sau aprobați pentru utilizare la copii cu HeFH; cu toate acestea, studiile clinice cu alirocumab și evolocumab la populația pediatrică, sunt în curs de desfășurare, rezultatele fiind așteptate în curând [6].

**Concluzii.** HF reprezintă o tulburare autozomal dominant, care ca rezultat determină înregistrarea nivelurilor semnificativ crescute de LDL-C de la naștere și instalarea BCV, cu debut precoce. Diagnosticul timpuriu oferă o oportunitate de a iniția tratamentul din perioada copilăriei, având ca obiectiv reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Din păcate, în cele mai dese cazuri, HF este stabilită ca diagnostic la vârsta adultă, în urma unui eveniment cardiovascular. Actualmente sunt disponibile terapii de scădere a LDL-C, care includ statine, ezetimib, sechestranti ai acizilor biliari, niacină și inhibitori PCSK9, inclusiv afereza lipoproteinelor în cazurile severe. Alți agenți experimentali sunt în dezvoltare clinică și pot fi utili în acest demers.

## Bibliografie

1. Bell DA, Watts GF. Progress in the care of familial hypercholesterolaemia: 2016. *Med J Aust.* 2016;205:232–236.
2. Bermudez EB, Storey L, Mayo S, Simpson G. An unusual case of multiple tendinous xanthomas involving the extremities and the ears. *Case Rep Dermatol.* 2015;7:340–344

3. Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of Prescribing Information. PRAVACHOL (pravastatin sodium) Tablets. 2012.
4. Davidson MH, Dicklin MR, Maki KC, Kleinpell RM. Colesevelam hydrochloride: a non-absorbed, polymeric cholesterol-lowering agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2663–2671.
5. Futema M, Plagnol V, Li K, Whittall RA, Neil HA, Seed M; Simon Broome Consortium, Bertolini S, Calandra S, Descamps OS, Graham CA, Hegele RA, Karpe F, Durst R, Leitersdorf E, Lench N, Nair DR, Soran H, Van Bockxmeer FM; UK K Consortium, Humphries SE. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet*. 2014;51:537–544.
6. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:473–483.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168–3209.
8. Ibarretxe D, Rodriguez-Borjabad C, Feliu A, Bilbao JA, Masana L, Plana N. Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: the DECOPIN project. *Atherosclerosis*. 2018;278:210–216.
9. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578–2589.
10. Lee SH. Update on familial hypercholesterolemia: diagnosis, cardiovascular risk, and novel therapeutics. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:36–40.
11. McCrindle BW, Gidding SS. What should be the screening strategy for familial hypercholesterolemia? *N Engl J Med*. 2016;375:1685–1686.
12. McGowan, M. P., Hosseini Dehkordi, S. H., Moriarty, P. M., & Duell, P. B. (2019). Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association*, 8(24), e013225.
13. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1991;303:893–896.
14. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, Baum SJ, Bourbon M, Carrie A, Cuchel M, de Ferranti SD, Defesche JC, Freiburger T, Hershberger RE, Hovingh GK, Karayan L, Kastelein JJP, Kindt I, Lane SR, Leigh SE, Linton MF, Mata P, Neal WA, Nordestgaard BG, Santos RD, Harada-Shiba M, Sijbrands EJ, Stitzel NO, Yamashita S, Wilemon KA, Ledbetter DH, Rader DJ. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:662–680.
15. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357:165–168.
16. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:Cd006401.
17. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171–176.

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

## TULBURĂRILE DIN SPECTRU AUTIST ÎN BOLILE GENETICE

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

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

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** tulburări din spectrul autist, boli genetice, tulburări de neurodezvoltare

*Introducere.* Tulburările spectrului autist (TSA) reprezintă un grup de patologii cu o incidență în continuă creștere pe parcursul ultimilor ani. Prevalența TSA este de circa 14,7 la 1000 copii. TSA și bolile genetice adesea decurg concomitent, ceea ce se determină în 25-30% cazuri. *Scopul studiului* constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de dezvoltare a copiilor cu TSA în bolile genetice. *Materialul* de studiu constă în analiza a 93 de surse bibliografice din baze de date PubMed, MedlinePlus și SCOPUS. Au fost analizați 2452 de pacienți în aceste studii sugestive pentru bolile genetice și TSA. Am analizat toate rapoartele și studiile prin citirea articolelor și abstractelor. *Rezultate.* Datele din literatură sugerează că există numeroase afecțiuni genetice asociate cu TSA. Printre aceste afecțiuni menționăm: sindromul Angelman (duplicația 15q11-q13 moștenită pe cale maternă), este cea mai frecventă aberație cromozomială raportată la copiii cu TSA (0,5-3%). Sindromul X fragil care este frecvent asociat cu TSA, se dezvoltă datorită unei mutații dinamice ce constă în expansiunea nucleotidelor CGG, astfel are loc inactivarea genei FMR1. Alte gene sunt de asemenea implicate în patogenia TSA, de exemplu genele responsabile de reglarea transcripției (MECP2, MEF2C, FOXP1), de creștere celulară (TSC1, TSC2, PTEN), canalele sinaptice (SCN2A) și structura sinaptică (CASK, CDKL5, FMR1, SHANK3). *Concluzii.* TSA și bolile genetice se asociază frecvent, însă mecanismele care stau la baza acestei interacțiuni sunt încă neclare. Datele din literatură sugerează că afecțiunile poligenice și monogenice, mutațiile "de novo", dar și diferite mecanisme epigenetice pot condiționa dezvoltarea TSA în bolile genetice.

### SUMMARY

#### AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN GENETIC DISEASES

**Keywords:** autistic spectrum disorders, genetic diseases, neurodevelopment disorders

*Introduction.* Autism spectrum disorders (ASD) are a group of pathologies with an increasing incidence over the past few years. The prevalence of ASD is about 14.7 in 1000 children. ASD and genetic diseases often occur at the same time, which is determined in 25-30% cases. *The aim of the study* is to research the etiological, genetic, clinical polymorphism and developmental peculiarities of children with ASD in genetic diseases. *The study material* consists of the analysis of 93 bibliographic sources from PubMed, MedlinePlus and SCOPUS databases. 2452 patients were analyzed in these studies suggestive of genetic diseases and ASD. We analyzed all reports and studies by reading articles and abstracts. *Results.* Literature data suggests that there are many genetic conditions associated with ASD. Among these conditions we mention: Angelman syndrome (15q11-q13 duplication inherited by the mother) is the most common chromosomal aberration reported in children with ASD (0.5-3%). Fragile X syndrome, which is commonly associated with ASD, develops due to a dynamic mutation consisting of the expansion of CGG nucleotides, thus inactivation of the FMR1 gene. Other genes are also involved in ASD pathogenesis, for example genes responsible for transcription regulation (MECP2, MEF2C, FOXP1), cell growth (TSC1, TSC2, PTEN), synaptic channels (SCN2A) and synaptic structure (CASK, CDKL5, FMR1, SHANK3). *Conclusions.* ASD and genetic diseases are often associated, but the underlying mechanisms for this interaction are still unclear. Data from the literature suggest that polygenic and monogenic conditions, de novo mutations, and various epigenetic mechanisms may condition the development of ASD in genetic diseases.

**Introducere.** Tulburările din spectru autist (TSA) sunt considerate dereglări pervazive de dezvoltare de origine neurobiologică, implicând abilități de interacțiune și de comunicare dereglate, interese și acțiuni reduse și repetitive [1]. Conform datelor publicate de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), autismul se manifestă într-un diapazon de stări, care se caracterizează printr-o anumită perturbare a comportamentului social, comunicare și abilități verbale, precum și o îngustare a intereselor și activităților care sunt atât specifice individului, cât și repetitive [1].

La baza lor stau diverse manifestări: de la copiii non-verbali cu un comportament extrem de afectat până la genii și oameni de știință care manifestă manierism sau comportamente înguste și rituale [2]. O manifestare particulară a persoanelor cu autism este că oameni, animalele și obiectele sunt tratate frecvent la fel ca instrumente, pentru a obține satisfacție și, mai rar, ca o companie îmbucurătoare.

TSA începe în copilărie, dar persistă și în adolescență și maturitate. În cele mai multe cazuri, această afecțiune apare în primii 5 ani de viață [2]. Prevalența TSA în lume, conform datelor din 2019, sugerează că fiecare al 54-lea copil suferă de patologia dată. Autismul se întâlnește mai frecvent decât unele sindroame genetice, precum: sindromul Down/diabetul la copii/SIDA, toate formele de cancer la copii. Este o tulburare cu rata cea mai rapidă de creștere și anume 13% anual [2].

În anul 2018 centrul de cercetare al copiilor cu autism din SUA a estimat că prevalența acestuia constituie 16,8 la 1.000 (adică 1/5) de copii la vârsta de 8 ani, afectând 26,6 la 1.000 de băieți și 6,6 / 1.000 de fetițe (adică un raport de prevalență de 4:1 preferențial pentru băieți). Aceasta reprezintă o creștere de aproximativ 150% între anii 2000 și 2014, transformând TSA într-o problemă de sănătate publică [3].

Studiul Național al Sănătății Copiilor (2011– 2012) și Studiul Național al Copiilor cu Nevoi Speciale de Îngrijire a Sănătății (2009-2010) au fost analizate pentru vârsta pe care părinții au raportat diagnosticul, precum și pentru gravitatea subiectivă raportată de părinți. Minoritatea copiilor au fost diagnosticați cu autism înainte de vârsta de 3 ani. Diagnosticul după 6 ani a fost raportat la o treime dintre copii [3].

Cauzele autismului nu sunt pe deplin elucidate. Doar în 40% este stabilită cauza, iar în 60% cauza rămâne a fi necunoscută. Etiologiile pot fi de natură genetică, epigenetică, iar în unele cazuri traumatisme în copilărie, boli sau anomalii structurale ale creierului până sau din timpul nașterii, mame cu anamneza eredocolaterală și

obstetricală agravată (rubeolă sau rujeolă în timpul sarcinii, fenilcetonuria netratată, hipoxia la naștere, encefalita sau alte infecții grave care afectează creierul la sugar), etc. [4].

**Scopul studiului** constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de dezvoltare a copiilor cu TSA în bolile genetice.

**Materialul** de studiu constă în analiza a 93 de surse bibliografice din baze de date PubMed, MedlinePlus și SCOPUS. Au fost analizați 2452 de pacienți în aceste studii sugestiv pentru bolile genetice și TSA. Am analizat toate rapoartele și studiile prin citirea articolelor și abstractelor.

**Rezultate și discuții.** Datele literaturii sugerează că în cele mai multe cazuri de autism, factorii genetici trebuie luați în considerație. Studiile lui Bernard Rimland (1964), având ca subiecți gemeni cu autism, au sugerat influența factorului genetic în apariția autismului, lucru confirmat prin studii ulterioare [5].

O serie de linii de date oferă sprijin factorilor genetici ca fiind cauza predominantă a autismului. În primul rând, tot mai multe date din literatură demonstrează că mutațiile și variațiile structurale în oricare din numeroasele gene pot crește dramatic riscul îmbolnăvirii [5]. Totodată, riscul comparativ că un copil să fie diagnosticat cu autism, în familiile în care suferă fratele sau sora lui, crește de cel puțin 25 de ori în raport cu frecvența în populația generală. Frații și surorile, precum și părinții copiilor bolnavi, mai mult decât reprezentanții grupurilor de control, demonstrează manifestări cognitive și comportamentale ușoare, calitativ similare celor observate în proband (fenotipul autismului extins). Acest lucru este confirmat prin alocarea cantitativă a trăsăturilor subliminale în aceste familii. Studiile independente ale gemenilor, deși puține, arată că frecvența de participare la gemeni monoziгоți (70-90%) este de câteva ori mai mare decât valorile corespunzătoare pentru gemeni dizigotici (0-10%). O problemă importantă pentru activitatea viitoare va fi clarificarea modului în care factorii de mediu și factorii genetici interacționează în influențarea riscurilor și manifestărilor [5].

Studiile de cercetare, găsite în literatură, au vizat experiențele parentale în timpul diagnosticului, în Marea Britanie, au indicat o întârziere medie de 3,5 ani pentru diagnosticul de autism, ceea ce indică faptul că jumătate dintre părinții chestionați au fost nemulțumit de procesul de diagnostic [2,5].

Recent, în studiul calitativ al copiilor cu semne de autism realizat de către F. Volkmar și A. Klin (2000), se constată de la 0,7 până la 21,1 la 10 000 copii cu astfel de simptome,

totodată și al lui C. Gillberg (2004) – până la 50 - 100 cazuri la 10 000 copii. Autorii consideră că autismul a fost asociat pe fondal de diverse maladii, iar acest tip de TSA se numește autismul atipic [6].

De ceva vreme cercetătorii cunosc boli genetice apropiate de autism, ca Sindromul Rett și Sindromul X-fragil, în cazul cărora pacienții au modificări în aceleași gene și au adesea simptome similare [6].

În ultimii 10 ani tehnologiile avansate de secvențiere și analiză a ADN-ului au permis identificarea celor mai frecvente asemănări întâlnite la persoanele care au autism idiopatic sau de cauze necunoscute. Începând de la jumătatea anului 2000, prin tehnologia microarray s-a descoperit că persoanele cu autism au tendință să poarte mai multe CNV (copy number variation), deleții și duplicații ale ADN-ului din mai multe gene [3,6].

Pentru investigarea asemănărilor, unii cercetători studiază sub-grupuri de persoane cu aceleași modificări cromozomiale. Un astfel de studiu a fost realizat pe un eșantion de 200 persoane cu modificări cromozomiale. Rezultatele studiului au arătat că 20% din aceste persoane au deleții în gena 16p11.2 și 10% din duplicații sunt în aceeași zonă cu autismul.

În ultimii 2-3 ani a devenit fezabil să se studieze ADN-ul pacienților cu autism prin analizarea tuturor secvențelor de codificare a proteinelor în genomul lor [6]. Această abordare a arătat că multe persoane cu autism au mutații genetice care nu se găsesc la cele sănătoase, doar câteva persoane cu autism au aceleași mutații. Analiza a mai mult de 2.500 pacienți cu autism nu a permis identificarea mutațiilor asemănătoare la ei. Recomandarea ar fi să se facă studii pe un eșantion mai mare de copii suspecți pentru autism. Astfel, începând cu a. 2011 între geneticienii din Belgia, Olanda, Suedia, Australia și China a început o colaborare pentru crearea unei baze de date a pacienților cu autism sau cu un retard în dezvoltare. Acest fapt a oferit cercetătorilor acces la informații genetice la mai mult de 6000 de adulți și copii cu autism. Au fost identificate persoane cu mutații în oricare dintre cele 200 de gene care sunt implicate în autism. La aceste persoane au fost analizate caracteristicile feței și a capului, au fost efectuate teste de limbaj, a aptitudinilor motorii și cognitive. S-au putut identifica profiluri ale fiecărui sub-tip genetic de autism [7].

Cercetările științifice din domeniul consultului medico-genetic pe parcursul ultimilor ani sunt legate, în principal, de elaborarea protocoalelor de diagnostic și calcularea riscului pe baza datelor cercetărilor molecular-genetice, în timp ce aspectele metodice și etice, practice nu au fost studiate [8]. Utilizarea și implementarea

documentelor regulamentare practic este imposibilă din cauza particularităților organizatorice a serviciului de asistență medico-genetică și diferenței în căile de soluționare a problemelor etice în diferite țări, legate de particularitățile lor culturale și religioase, deoarece normele juridice și etice sunt în vigoare doar dacă acestea sunt susținute de către opinia publică. Unele dificultăți sunt determinate și de utilizarea directă a ghidurilor internaționale privind consultul medico-genetic la copii cu autism, acestea având un caracter general care necesită concretizări ce respectă particularitățile și specificul național [8].

În acest context, studiarea polimorfismului clinic, investigarea variațiilor citogenetice și molecular-genetice la copiii cu autism, căile de soluționare a acestora, aspectele metodice ale consultului medico-genetic ale copiilor cu autism în Republica Moldova, se prezintă actuale și importante atât din punct de vedere teoretic, cât și practic.

În etiologia epigenetică a tulburărilor din spectrul autist menționăm că majoritatea genelor codifică regulatori epigenetici, și anume proteine care își exercită funcția prin modificări post-tranlaționale histonice, modificări de baze ADN, modelări a structurii cromatinei. Dezvoltarea sistemului nervos este un proces organizat care necesită reglarea de înaltă precizie a programelor de expresie genică implicate în diferențierea, maturarea și dezvoltarea neuronală, de asemenea prin represia devierilor celulare și restricția anumitor tipuri specifice de expresie genică [9]. Această dinamică este susținută de modificări extensive la nivelul genomului, ceea ce ne induce faptul că mutații la nivelul genelor codificatoare a complexelor regulatorii a structurii și funcției cromatinei cauzează tulburări severe de neurodezvoltare. Rețelele neuronale implicate în memorie efectuează codificarea și transmiterea informației prin mecanism de modelare sinaptică, ceea ce modifică conectivitatea neuronală și contribuie la modelarea procesului cognitiv, precum comportamentul, învățarea și memoria. Cercetările recente ilustrează natura dinamică a semnelor biochimice a cromatinei în neuronii maturi, demonstrând că metilarea ADN și modificările post-tranlaționale a histonelor, precum fosforilarea, acetilarea și metilarea histică contribuie semnificativ la modelarea rețelelor neuronale [9]. Acestea corelează cu formarea și consolidarea comportamentului și proceselor cognitive.

Sindromul Rett reprezintă o tulburare neurologică complexă cauzată de o mutație genetică în gena MECP2 (Methyl CpG Binding Protein 2) de pe brațul lung al cromozomului X care codifică proteina de legare a metil citozinei 2. În 90% din cazuri pierderea funcțională sporadică a MeCP2 cauzează Sindromul Rett, cu mutații în genele CDKL5, FOXG1, CTNBN1 și WDR45, care determină

fenotipuri mai rare sau variante atipice. Proteina MeCP2 este un modulator epigenetic, cu proprietăți pleiotropice care se leagă la mai mult de 40 de proteine diferite din punct de vedere structural și asigură funcționalitatea celulelor nervoase. Sindromul Rett este cauzat în 95 – 97 % de cazuri de o mutație sporadică de novo la nivelul genei codificatoare a proteinei MECP2, proteina de legare a metil citozinei 2, localizată pe brațul lung al cromozomului X (Locus: Xq28) [10]. Gena MECP2 codifică un modulator transcripțional ce aparține grupului de proteine care leagă metil. Prin legarea locilor ADN metilat, acesta exercită o varietate de funcții care influențează expresia genică. Expresia proteinei MeCP2 are loc inițial la nivelul structurilor ontogenetic mai vechi, adică măduva spinării și trunchiul cerebral, și numai ulterior în cele mai noi, adică hipocampus și cortexul cerebral. Nivelul proteinei MeCP2 este scăzut în timpul embriogenezei și crește progresiv în perioada postnatală și perioada de maturizare neuronală, înainte de debutul sinaptogenezei, indicând un rol major al proteinei MeCP2 în modelarea conexiunilor sinaptice. De asemenea MeCP2 exercită un rol esențial în activitatea neuronală. Ablația MeCP2 la șoarecii adulți are ca rezultat instalarea bruscă a disfuncției neuronale și a modificărilor comportamentale asemănătoare animalelor cărora le lipsește în mod constitutiv proteina funcțională MeCP2 [10]. Reactivarea expresiei genelor la șoarecii adulți lipsiți de MeCP2 este capabilă să inverseze progresul simptomelor neurologice, ceea ce sugerează că chiar și prin intermediul intervențiilor tardive s-ar putea reduce în mod constant simptomele la pacienții cu Sindrom Rett.

Expresia MECP2 crește odată cu migrarea neuronală, asigură maturarea, funcționalitatea neuronală și sinaptogeneza prin reglarea genelor factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF) și distal less homeobox 5 (Dlx5). MECP2 reprezintă expresia genei BDNF, funcția căreia reprezintă facilitarea transmisiei glutaminergice, excitatorii și inhibiția transmisiei GABA-ergice. Dlx5 este expresată în neuronii GABA-ergici și este responsabilă de dezvoltarea și maturarea interneuronilor GABA-ergici. Respectiv reglarea disfuncțională a acestor gene va induce disfuncția sinaptogenezei, neurotransmisiei sinaptice și va cauza hiperexcitabilitate neuronală manifestată fenotipic prin dizabilitate intelectuală, hipersensibilitate, stereotipii, convulsii [11].

Sindromul Kleefstra este cauzat de deleția 9q34.3 submicroscopică sau mutații la nivelul genei EHMT1 conducând la haploinsuficiența acestei gene, se caracterizează prin retard mental moderat până la sever, autism, microcefalie, dismorfism facial, limbaj limitat sau chiar absent. EHMT1 prezintă activitate enzimatică în monometilarea

și dimetilarea histonei 3 lizinei 9 (H3K9me1 și H3K9me2), care promovează heterocromatizarea și represiunea genelor. În timpul dezvoltării, complexul represiv EHMT1/EHMT2 este implicat în diferențierea celulelor neuronale. Acest lucru este exemplificat prin faptul că pierderea funcționalității EHMT1 pe modele animale rezultă în letalitate embrionară crescută, reducerea metilării H3K9 - ceea ce conduce la tulburări de învățare și memorie, anomalii craniene hipoactivitate, anxietate crescută și comportament social aberant. EHMT1 este necesar pentru scalarea sinaptică - o formă homeostatică de plasticitate [7]. Nivelul H3K9me2 este modificat bidirecțional ca răspuns la stimularea durabilă sau activitate inhibitorie a rețelei neuronale. Mai exact, EHMT1 este critic pentru reprimarea BDNF, ce codifică neurotrofina implicată critic în plasticitatea homeostatică în timpul extinderii sinaptice. În consecință, pierderea EHMT1 perturbă extinderea sinaptică in vitro și in vivo. EHMT1, prin reglementarea nivelurilor H3K9me2, realizează o represiune stabilă prin recrutarea factorilor represivi precum ar fi H3K9me3, H3K27me3 și metilarea ADN-ului. Astfel nivelurile H3K9me2 se corelează cu starea de activitate a rețelei neuronale, datele indică că neuronii care cu disfuncție la nivel EHMT1 au redusă activitatea H3K9me2. Rolul EHMT1 în plasticitatea homeostatică este susținut de cercetările recente care indică natura dinamică metilării histonelor în activitatea de transcripție a genelor dependente de activitate și plasticitatea neuronală [12]. Reglarea afectată a cromatinei din cauza mutațiilor în EHMT1 poate duce astfel la o schimbare fiziopatologică de excitabilitate neuronală, rezultând o activitate aberantă a rețelei neuronale și convulsii, care sunt prezente la pacienții cu Sindrom Kleefstra.

**Concluzii.** TSA și bolile genetice se asociază frecvent, însă mecanismele care stau la baza acestei interacțiuni sunt vaste și încă neclare. Specialiștii din genetică și neurologie pediatrică trebuie să lucreze în echipă și să recunoască principalele caracteristici din cadrul TSA (tulburări în comportamentele sociale și de adaptare, interesele restrânse, modelele de comportament repetitive) și bolile genetice. Datele din literatură sugerează că afecțiunile poligenice și monogenice, mutațiile "de novo", dar și diferite mecanisme epigenetice pot provoca TSA în bolile genetice. Cercetările contemporane în domeniile geneticii și neurologiei vor contribui la o mai bună înțelegere a TSA din punct de vedere genetic, stabilirea unui diagnostic precoce, introducerea noilor terapii și prevenirea apariției acestor patologii la copii.

#### **Bibliografie.**

1. Dissanayake C. et al. Growth in stature and head circumference in high functioning autism and

**Asperger disorder during the first 3 years of life. In: Development and psychopathology. 2018, 18(2), p. 381-93.**

2. Archer HL, Evans J, Edwards S, et al. **CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients.** J. Med. Genet. 2006, 43:729-734.

3. Burac N., Hadjiu S., Călcii C., Lupușor N., Griu C., Feghiu, L., Tihai, O., Revenco, N., Sprincean, M. **Autistic spectrum disorders in children with epilepsy. The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.** 2017, vol. 24, nr. 3, pp. 35-49.

4. **Baio J., Wiggins L., Christensen D.L. et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. MMWR Surveill Summ. 2018, 67(6), p. 1-23.**

5. Rusnac S. Cercetarea stării de bine psihologic: metodologie și rezultate. In: Psihologia socială în secolul XXI: provocări, tendințe, perspective. Materialele Colocviului Științific Internațional. Chișinău, 2017, p. 83-93.

6. Sprincean M., Revenco N., Etco L., Calcii C., Lupușor N., Hadjiu S. **Differential diagnosis of cerebral palsies with some neurogenetic pathologies. The**

**Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.** 2018, vol. 24, nr. 1, pp. 5-19.

7. Ghid practic Tulburari de spectru autist si boli genetice rare Chișinău, 2019, p. 13-17.

8. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. **Diagnostic Yield of various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay Or Mental Retardation // Am J Med Genet A. – 2006. – V. 140. – p. 2063-2074.**

9. Anderson BM, Schnetz-Boutaud NC, Bartlett J, Wotawa AM, Wright HH, Abramson RK et al. **Examination of association of genes in the serotonin system to autism. Neu- rogene 2009; 10(3): p.209-216.**

10. Daniels A. M., Mandell D. S. **Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. In: Autism, 2014, 18(5), p. 583-597.**

11. Sutcliffe JS, Nurmi EL, Lombroso PJ. **Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42: p. 253-256.**

12. Guerrini R, Dobyns WB, and Barkovich J. **Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. Trends in Neuroscience 2007;31: p. 154-162.**

## OBESITY AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

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

### SUMMARY

**Key words:** obesity, cardiovascular risk factors, children.

Obesity is associated with numerous comorbidities such as CVD, type 2 diabetes, hypertension, certain cancers, and sleep apnea. In fact, obesity is an independent risk factor for CVD, and CVD risks have been documented in obese children. Obesity may affect the heart through its influence on known risk factors such as dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance, inflammatory markers, obstructive sleep apnea/ hypoventilation, CHD, heart failure, and sudden death through its impact on the cardiovascular system. Obesity of childhood and infancy consider as a condition that manifested by excess body fat accumulation, which eventually negatively affects a child's health. In the classification of body weight, BMI, an index of weight to height (kg/m<sup>2</sup>), is generally recognized as the most useful indicator of health risk among people who are over-or underweight. Some of risk factor for obesity we already discussed like ethnicity, gender, family status, those are non-modifiable risk factors.

### REZUMAT

#### OBEZITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

**Cuvinte cheie:** obezitate, factori de risc cardiovascular, copii.

Obezitatea este asociată cu numeroase comorbidități, cum ar fi boala cardiovasculară (BCV), diabet de tip 2, hipertensiune arterială, anumite tipuri de cancer și apnee în somn. De fapt, obezitatea este un factor de risc independent pentru BCV, iar riscurile BCV au fost documentate la copiii obezi. Obezitatea poate afecta inima prin influența sa asupra factorilor de risc cunoscuți, cum ar fi dislipidemia, hipertensiunea arterială, intoleranța la glucoză, markerii inflamatori, apneea/hipoventilația obstructivă în somn, MCC, insuficiența cardiacă și moartea subită prin impactul său asupra sistemului cardiovascular. Obezitatea în copilărie este considerată o condiție ce se manifestă prin acumularea în exces de țesut adipos subcutanat, cu afectare negativă asupra sănătății. În clasificarea masei corporale, Indicele Masei Corporale este considerat cel mai util indicator de risc în sănătate printre populația supraponderală și subponderală. Factorii de risc pentru obezitate non modificabili așa ca etnia, sexul și starea familială sunt discutabili la copii. Alți factori de risc pentru obezitate includ modul de viață și deprinderile în familie la copii așa ca nutriția, durata și calitatea somnului.

**Introduction.** Obesity is an epidemic of considerable importance, and the number of affected children and adolescents has tripled or even quadrupled in recent decades. Obesity is a result of excess body fat accumulation. This excess is associated with adverse health effects such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and cancer. Comorbidities in obesity are the main health problem worldwide and there are few effective treatments.

The recent increase in the number of overweight people in developed and developing countries is the result of significant changes in eating habits and physical activity in some populations. A large proportion of children growing up in these countries are at risk of becoming

obese early in life and developing associated comorbidities, such as metabolic syndrome and type 2 diabetes. However, these young children with chronic disease can put significant pressure on the system. health and social services. Increased prevalence of childhood obesity classified as a critical issue for public health in the 21<sup>st</sup> century, led factors policymakers in several countries to take preventive measures. The responsibility for preventing obesity in young children lies not only with parents and families, but also with national, local governments, communities, non-profit organizations, the food industry, the media, schools and school boards.



For children and adolescents, overweight and obesity are defined using age- and sex-specific nomograms for body mass index (BMI). Children with BMI equal to or exceeding the age- and gender-specific 95<sup>th</sup> percentile is defined as obese. Those with BMI equal to or exceeding the 85<sup>th</sup> percentile – but below the 95<sup>th</sup> percentile – are defined as overweight. These children are at risk for obesity-related comorbidities.[3] Some of risk factor for obesity we already discussed like ethnicity, gender, family status, those are non-modifiable risk factors. Other risk factor includes lifestyle behavior of the family of the children. Those risk factors including nutrition, and duration and quality of sleep. Sleep also influence by TV in bedroom, because it prolongs the time needed for sleep, and decrease the nighttime sleep duration.

Also, familial risk factor can also contribute to obesity, like parent BMI, family history of overweight or obesity and maternal education, and TV in view where family eats most of meals. If speaking about nutrition of children it first factor that influence the most the weight of children is sugar beverages including juice, candy sweets, fast foods, snacks (both sweet and salty). As well low amount of healthy food like milk products fresh fruits vegetables/day. Low physical activity and prolong time spent at home watch TV/day are also risk factor for obesity in children.

Obesity is associated with numerous comorbidities such as CVD, type 2 diabetes, hypertension, certain cancers, and sleep apnea. In fact, obesity is an independent risk factor for CVD, and CVD risks have been documented in obese children. Obesity may affect the heart through its influence on known risk factors such as dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance, inflammatory markers, obstructive sleep apnea/ hypoventilation, CHD, heart failure, and sudden death through its impact on the cardiovascular system [4].

In children there are some early atherosclerosis markers which indicate preclinical CVD and can be found in obese children and adolescents. Fatty streaks & fibrous plaques in the aorta, although reversible, arise at around 3 years of age. Their formation is connected with high concentration of LDL-cholesterol and proinflammatory state. The next early marker of atherosclerosis, related to CVD risk in adults is increased arterial and venous stiffness [7]. Vascular stiffness is not only increased in the central arteries but also in pulmonary artery, what can be an early marker of pulmonary hypertension [1, 2]. In obese children and adolescents some impairment of cardiac structure and function can be found. Left atrial and left ventricle (LV) dimension as well as LV mass are significantly greater in children with obesity compared to children with normal BMI. Also, geometric changes

consistent with cardiac remodeling are present in obese youth. LV hypertrophy is potentiated by obesity and has been demonstrated to predict an increased incidence of clinical events, including death caused by CVD. Another important marker for obesity is increased epicardial fat deposition. In obese children epicardial fat is related to BMI, carotid IMT, left atrium volume, LV mass. Flow mediated-dilatation (FMD) assessed by noninvasive ultrasound examination is an early clinical indicator of atherosclerosis and endothelium damage. Several studies have reported that children with obesity have lower FMD compared to children with healthy weight [6].

Paraclinical cardiovascular manifestation in obese children: the alterations seen are nonspecific flattening of the T wave in the inferolateral leads and voltage criteria for left atrial abnormality. More frequent ST-segment depression is seen in overweight patients with CHD. Weight loss induces a rightward shift of the QRS axis. Other common changes in Electrocardiogram of obese children may include: ↑ Heart rate, ↑PR interval, QT dispersion, ST-T abnormalities. Doppler evaluation may be used to present fat accumulation in cardiac tissue, but if not technically accessible, transmitral Doppler image may properly evaluate the presence of left ventricular diastolic dysfunction [5]. Transesophageal echocardiography may be of diagnostic use in the evaluation of the presence of CHD in severely obese individuals. Coronary artery disease may be assessed by using nuclear cardiology imaging. BMI is highly associated with systemic oxidative stress, as determined by creatinine-indexed urinary 8-epi-PGF2α levels. Also decrease in the function of NO would result in vasoconstriction and an increase in vascular resistance that may predispose to CVD risk factors such as hypertension.

**Presentation of clinical case:** patient G.V., age 17, female. Charges of hospitalization: fatigue, severe headache, dizziness. The onset and evolution of the disease: the child is considered ill since childhood, when for the first time he had high blood pressure, which is manifested by dizziness, headache. the highest value of blood pressure was 200/110 mmHg. He is readmitted to the hospital to re-evaluate his health condition and treatment tactics.

Supported pathological history: polycystic ovary syndrome, secondary amenorrhea. Hereditary: mother of child suffers from hypertension. General condition of medium severity, stable. Physical development: Weight 81 kg (percentile > 97 ), waist 167cm (50-75th percentile), BMI -29.13, overweight. RESPIRATORY SYSTEM: rhythmic breathing, breathing frequency = 19 / min. SpO2 = 98% Cough - rare. Lung percussion - clear lung sound. Lungs - auscultatory vesicular respiration, absent rales. CARDIOVASCULAR

SYSTEM: Character of heart sounds: attenuated, rhythmic. Heart rate - 74 rpm. Blood pressure values: BP right hand - 138/86 mmHg, BP left hand - 143/83 mmHg. SPO2 - 98%. The apex shock is palpated in sp. V intercostal on the left, 1.5 cm lateral to the left medioclavicular line. DIGESTIVE SYSTEM: Oral cavity: Wet tongue, slightly savored. Abdomen - soft and painless to the touch. The liver and spleen are not palpable. Menarche at 12 years, irregular menstrual cycle. No edema.

*Electrocardiography.* Conclusion: Rhythm sinus, irregular, HR- 80, electric axes normal, sindrom of early repolarization.

*Echocardiography.* Conclusion: the cavities of the heart are not dilated, the LV myocardium - within the limits of the norm. False corda in the LV cavity. Insufficiency of Tricuspid valve gr \_I. Pulmonary. Insufficiency gr.I.

#### Hematology

Hemoglobin, g/l	<b>116.00</b>
Eritrocyte, 10 <sup>12</sup> /l	<b>4.04</b>
Hematocrit, %	<b>35.50</b>
Leucocyte, 10 <sup>9</sup> /l	<b>10.00</b>
Neutrofile, %	<b>60.90</b>
Eozinofile, %	<b>2.10</b>
Bazofile, %	<b>0.70</b>
Limfocite, %	<b>27.10</b>
Monocite, %	<b>9.20</b>
ESR, mm/h	<b>6.00</b>

#### Biochemistry

	Result	Biological range
Total cholesterol	<b>4.40</b>	5.2 mmol/l
Glucose	<b>5.50</b>	3.89-5.84 mmol/l
B- lipoproteins	<b>55.00</b>	35-55 unit
Triglyceride	<b>1.57</b>	0.5-1.9 mmol/l
ALT	<b>42.00</b>	0-33 u/l
Albumin	<b>38.40</b>	38-54 g/l
AST	<b>24.80</b>	0-32 u/l
Total bilirubin	<b>8.90</b>	0-21 mmol/l
Calcium	<b>2.55</b>	2.10-2.55 mmol/l
Creatinin	<b>78.00</b>	44-115 mmol/l

CK	<b>9.10</b>	0-25 u/l
Iron	<b>27.65</b>	5.83-34.5 mmol/l
LDH	<b>183.00</b>	0-250 u/l
Potasium	<b>5.30</b>	3.5-5.3 mmol/l
Sodium	<b>143.00</b>	130-150 mmol/l
Urea	<b>4.80</b>	1.79-6.43 mmol/l

#### Urine

The amount	<b>70.00 ml</b>
Color	<b>Yellow</b>
Density	<b>1018.00</b>
Reaction	<b>Acid</b>
Transparency	<b>Transparent</b>
Proteins	<b>Negative</b>
Flat epithelium	<b>1-2</b>
Leukocyte	<b>6-8</b>
Mucus	<b>+</b>

#### Immunology

Anti-TPO, ME/ml	<b>13.2 (N&lt;45)</b>
Cortizol, nmol/l	<b>403.0 (N=140-600)</b>
Determination of T3, ng/ml	<b>1.0 (N=0.5-1.8)</b>
Determination of T4, ng/ml	<b>8.5 (N=4.8-11.6)</b>
TSH, mU/ml	<b>2.6 (N= 0.3-4.0)</b>

#### Immunology manual

Determination of DHEA, ELISA, pg/dl	<b>3.6 (N=0.9-3.6)</b>
Estradiol determination, ELISA, pg/ml	<b>37.00</b>
Determination of FSH, ELISA, iu/l	<b>4.70</b>
Determination of LH, ELISA, iu/l	<b>6.90</b>
Determination of progesterone, ELISA, nmol/l	<b>17.80</b>
Determination of prolactin, ELISA, ng/ml	<b>21.4 (N=1.2-19.5)</b>
Testosterone determination, ELISA, ng/ml	<b>1.3 (N=0.2-1.0)</b>

### Immunology manual

Anti-HCV IgG, ELISA	Negative
Determination of anti-HBs Ag antibodies, ELISA	Negative
Determination of HBs Ag, ELISA	Negative

### Urine

24-hour diuresis	1000.0 ml	Liter (urine)
Determination of nicturmeral protein in urine	Fired	Negative (urine)

*Pelvic ultrasonography:* uterus with dimensions: length 48 mm, anterior-posterior diameter 27 mm, transverse 36 mm. Clean, regular contour. Median echo 6 mm. Right ovary: 26x17 mm, located normally, with very small follicles. Left ovary: 28x17mm, located normally, with small follicles. Dominant follicles 16x20 mm Douglas space free.

*Abdominal ultrasonography:* Liver Right lobe 130 mm, left lobe 60 mm, regular contour, homogeneous parenchyma, Port vein 10 mm, inferior vena cava -13 mm Gallbladder: dimensions 76x30 mm walls 2.5. Pancreas with dimensions: head 17, body 12, tail 15, (irregular) contour, homogeneous structure. Spleen 90x44 mm. Kidney: right: 98x47 mm - B 4mm, left: 101x48 mm. Parenchym R - 17 mm L - 18 mm.

*Diagnosis.* Arterial hypertension I degree, secondary. Supraventricular tachycardia in acceses. Heart failure, functional class I NYHA. Obezity II degree.

*Recommendations for the family doctor:* diet and lifestyle, tab. Lisinopril 5 mg, 1/2 tab. (2.5 mg) at 17:00, under BP control. Compr. Metoprolol 25 mg, 1/2 twice daily for 3 months. Caps. Q-carnitine 500 mg, 1 capsule x 1 / day, one month. Alprozalam 0.25 x 1 / day, evening, 1 month.

### Conclusions

1. Diagnosis of obesity is based on BMI and growth charts and diagnosis of other comorbidities.
2. The major pathogenetic factors of cardiovascular damage in obese children are: endothelial dysfunction and sympathetic nervous system overactivation.
3. Management of obesity in children include lifestyle modification, increase physical activity and treatment of complications.

### Bibliography

1. Ciccone MM, Miniello V, Marchioli R, et al.: Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity. In: Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18:831-5
2. Dangardt F, Chen Y, Berggren K, et al.: Increased rate of arterial stiffening with obesity in adolescents. In: five-year follow-up study. PLoS One 2013;8:e57454
3. Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, Dennison BA, Steinberger J, Williams CL, American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young., American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention., American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. In: Am j Pediatrics 2017 Jul 17; 116(3):344-57.
4. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control. In: 2010 Sep 10;59(RR-9):1-15. 59
5. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Davila-Roman VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. In: J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1399-1404
6. Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG, et al.: Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. In: Atherosclerosis 2014; 233: 370-374
7. Vlachopoulos C. In: Progress towards identifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction. 2012; 30: S19-26.

## INFECȚIA TRACTULUI URINAR LA COPIL PRIN PRISMA MALFORMAȚILOR CONGENITALE ALE TRACTULUI URINAR DEPISTATE ANTENATAL

*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”*

**Cuvinte cheie:** infecția tractului urinar, anomalii congenitale ale rinichilor și tractului urinar, reflux vezico-ureteral.

**Introducere.** Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (*Congenital anomalies of the kidney and urinary tract* (CAKUT)) reprezintă o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate la nou-născut, fiind o cauză principală la copiii și adolescenții cu boală renală în stadiu terminal. Astfel, CAKUT reprezintă aproximativ 20%–30% din toate anomaliile prenatale și care apar la 3–6 cazuri la 1000 de născuți vii. Examenul ecografic prenatal permite depistarea CAKUT în 60%–85%, cu o sensibilitate mai mare în al treilea trimestru de sarcină.

**Material și metode.** Prezentarea unui caz clinic la un pacient de 3 luni, sex masculin, internat în secția de Nefrologie, IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”, pentru evaluarea clinico-paraclinică și elaborarea tacticii de tratament.

**Rezultate.** Acuze la internare febra până la 39,5°C, somnolent, lipsa poftei de mâncare. Copilul născut de la a II-a sarcină, a II-a naștere, la termenul de 38 săptămâni, cu anamneza obstetricală necomplicată. Nașterea pe cale naturală, greutate – 3200 g, talia – 50 cm, Scorul Apgar – 8/8 puncte. Din anamneza vieții: screening-ul prin ultrasonografie efectuat la 20 de săptămâni de gestație: suspjecție la aghenezia rinichiului drept. Evaluarea postnatală prin ultrasonografie în primele 24 de ore și 1 lună - suspjecție la aghenezia rinichiului drept. Obiectiv: paliditatea tegumentelor, turgorul și elasticitatea păstrate, prezența cearcănelor suborbitale. Evaluarea paraclinică a relevat: Hemoleucograma – Hb - 100g/l, Eritrocite -  $3,5 \times 10^{12}/l$ , Leucocite -  $20,0 \times 10^9/l$ , Trombocite -  $320 \times 10^9/l$ , VSH - 65 mm/h. Examenul biochimic al sângelui: Ureea -1,89

mmol/l, creatinina - 34,5 mmol/l, PCR - 60 UI. În sumarul urinei: proteinurie - 0,3 g/l, leucociturie 60-80 c/v, eritrociturie 5-6 c/v, mucus+, bacterii++. Proba Neciporenko: Leucocite -  $18,0 \times 10^6/l$ . La urocultură – Escherichia Coli  $10^5$ . Ultrasonografia rinichilor a relevat: rinichiul drept 43x25 mm, rinichiul stâng 78x38 mm, contur șters, parenhimul 11 mm bilateral, calicele deformate bilateral, bazinetele bilateral 3 mm. Cistografia micțională: Reflux vezicoureteral bilateral gradul III pe dreapta, de tip mixt, pe stânga gr. II activ. Urografia intravenoasă: Rinichiul stâng cu localizare și formă tipică, contur clar, regulat, cu dimensiuni 7,6x3,8 cm, funcția secretorie nemodificată. Sistemul pielocalicial bine contrastat, nedilatat. Rinichiul drept cu localizare și formă tipică, contur neclar, micșorat în dimensiuni 4,0x2,5 cm, funcția secretorie scăzută, sistemul calice-bazinet deformat, prezintă o cavitate de formă ovală, cu dimensiuni 1,7x1,1 cm, se contrastează cu întârziere, ureterul de tip cistoid, evacuare la timp, satisfăcătoare. Scintigrafia dinamică a rinichilor: funcția de filtrare și excreție a preparatului radiofarmaceutic (PRF) încetinită; retenție a PRF în calice și bazinet. Tratamentul a inclus terapia antibacteriană, antipiretice, antioxidante.

**Concluzii.** Detectarea precoce a anomaliilor congenitale ale rinichilor și tractului urinar se bazează pe un program de screening antenatal și postnatal. Examinarea complexă uro-nefrologică, consultul multidisciplinar, va permite stabilirea diagnosticului timpuriu și tratamentul copiilor cu CAKUT, și preîntâmpinarea progresiei bolii spre boală renală cronică (BRC).

## ASPECTELE CLINICO-EVOLUTIVE ALE ANOMALIILOR CONGENITALE ALE SISTEMULUI RENO-URINAR LA COPII

*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”*

**Cuvinte cheie:** malformații congenitale, infecția tractului urinar, copii

**Introducere.** Anomaliile congenitale ale sistemului reno-urinar (CAKUT) includ un spectru larg de anomalii structurale, funcționale și de localizare a rinichilor și tractului urinar. Evoluția CAKUT este diversă, de la prezența asimptomatică până la tablou clinic de insuficiență renală cu prognostic rezervat.

**Scopul.** Evaluarea aspectelor clinice ale CAKUT și a complicațiilor care se asociază în timp prin descrierea unui caz clinic.

**Material și metode.** Copil de sex feminin, cu vârstă de 6 luni, internat în secția de Nefrologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, suspect la o malformație congenitală a sistemului reno-urinar, depistată ocazional la examen ecografic efectuat postnatal.

**Rezultate.** Acuze la internare la adaos ponderal dificil, cu o greutate de 6200 g (p7, -1.45z) asociat cu sindrom febril în lipsa semnelor catarale. Anamneza antenatală, postnatală și cea eredocolaterală fără particularități. La examenul obiectiv se atestă paliditatea tegumentelor, edeme periorbitale, stigme de disembriogeneză nu s-au detectat. Examenul paraclinic de laborator a relevat anemie (Hb - 107 g/l), hipoproteinemie (50,7 g/l), ureea

și creatinina serică fără modificări. Examenul sumar al urinei a identificat leucociturie 20-25 c/v, cristale de urați. Urocultura a stabilit creșterea germinilor patogeni, ca Klebsiella pneumoniae și Enterobacter aerogenes 10<sup>6</sup>. Cistografia micțională a indicat reflux vezico-ureteral mixt bilateral, gradul I pe dreapta, gradul II pe stânga. Urografia intravenoasă a fost examinarea de elecție care a confirmat anomalii multiple de dezvoltare a sistemului reno-urinar: distopia pelvină a rinichiului drept, hipoplazia rinichiului drept, scurtarea ureterului drept. Tactica terapeutică a inclus sanarea infecției a tractului urinar prin administrarea preparatelor antibacteriene și uroseptice, corecția anemiei, crearea regimului hidric, alimentar și igienic corespunzător.

**Concluzii.** CAKUT diagnosticate în perioada postnatală în mare parte se însoțesc cu infecții ale tractului urinar (ITU), refluxul vezico-ureteral, litiaza reno-urinară, până la lezarea funcției renale. Copiii de vârstă mică de obicei nu prezintă semne specifice pentru o ITU, ceea ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului. Febra neexplicată la copii de vârstă fragedă necesită evaluarea minuțioasă a sistemului reno-urinar, fiind frecvent ca unicul semn al ITU.

## SISTEMUL NERVOS VEGETATIV ÎN REGLAREA CARDIACĂ LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

**Cuvinte cheie:** artrita juvenilă idiopatică, sistem nervos vegetativ, variabilitatea ritmului cardiac, cardiointervalografia.

**Introducere.** Implicarea țesutului cardiac în artrita juvenilă idiopatică (AJI) cuprinde și componente vegetative, rezultate din dezechilibrul simpato-vagal. Sistemul nervos vegetativ parasimpatic (SNVP) influențează ritmul cardiac eliberând epinefrină și norepinefrină. Acestea activează receptorii  $\beta$ -adrenergici sub influența monofosfatului de adinozină ciclică (AMPC) cu fosforilarea ulterioară a proteinelor membranare și creșterea influxului intracelular de  $Ca^{++}$ , ca urmare crește rata de depolarizare stimulând celulele pacemaker, astfel având un efect cronotrop pozitiv. Mai multe studii efectuate la adulți au relatat despre existența unei relații strânse între indicii variabilității ritmului cardiac (VRC) și prezența durerii cronice.

**Material și metode.** Studiul a inclus 90 de copii cu AJI și 125 copii sănătoși. Acești copii au fost supuși unui chestionar elaborat, care a inclus date generale, acuzele din partea sistemului osteoarticular, SNV, cardiovascular. Din examinările de laborator, au fost efectuați reactanții fazei acute ai inflamației (VSH, Proteina C reactivă), cardiointervalografia și Holter ECG 24 de ore, pentru aprecierea indicilor VRC.

**Rezultate.** Dintre manifestările din partea sistemului nervos vegetativ, cel mai frecvent s-au notat extremități reci (51.1%,  $p < 0,01$ ), emotivitate (26.7%), transpirații (16.7%) și anxietate (11.1%). În urma efectuării cardiointervalografiei, tonus vegetativ simpaticotonic s-a notat

în 75% de cazuri și eutonie în 25% cazuri. Reactivitate vegetativă simpaticotonică s-a menționat la 15% copii, asimpatotonică – 35% și hipersimpaticotonică – 50% copii. Au fost identificate corelații direct pozitive între indicii cardiointervalografiei cu activitatea bolii ( $r=0.37$ ,  $p < 0.01$ ), reactanții fazei acute a inflamației, precum VSH ( $r=0.56$ ,  $p < 0.05$ ), Proteina C reactivă ( $r=0.57$ ,  $p < 0.05$ ). În urma analizei indicilor variabilității ritmului cardiac s-a constatat că atât durata bolii, activitatea bolii, cât și tratamentul cu glucocorticosteroizi și metotrexat influențează scăderea acestora. De asemenea, au fost notate corelații invers pozitive între acești parametri și factorii de risc cardiovascular precum Proteina C reactivă ( $r=0.322$ ,  $p < 0.05$ ), activitatea bolii ( $r=0.563$ ,  $p < 0.01$ ), trigliceride ( $r=0.297$ ,  $p < 0.05$ ), homocisteina ( $r=0.398$ ,  $p < 0.01$ ).

**Concluzii.** Condițiile care predispun la dezechilibrul simpatico-parasimpatic pot determina un status proinflamator marcat, care predispozează spre dezvoltarea aterosclerozei, explicând astfel, relația dintre creșterea frecvenței cardiace și dezvoltarea progresiei aterosclerozei. În urma analizei indicilor variabilității ritmului cardiac s-au notat corelații invers pozitive între parametrii VRC și factorii de risc cardiovascular precum proteina C reactivă, trigliceride, homocisteina și activitatea bolii. Astfel, la copiii cu AJI are loc predominarea SNV simpatic asupra celui parasimpatic cu o scădere marcată a parametrilor VRC.

© CALISTRU IULIA<sup>1,2</sup>, CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>3</sup>, ISTRATUC IRINA<sup>1,2</sup>, CONSTANTIN OLGA<sup>1,2</sup>,  
CAPESTRU ELENA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## SINDROMUL DOOSE: MODIFICĂRI CLINICO-ELECTROENCEFALOGRAFICE

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

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

<sup>3</sup>Centrul Național de Epileptologie

**Cuvinte cheie:** sindromul Doose, accese, electroencefalografie, genetic.

**Introducere.** O formă rară de epilepsie precum Sindromul Doose (SD) se manifestă printr-o asociere de mai multe tipuri de accese (mioclonice, atonice, absențe). Variația semnelor clinice prezintă un interes deosebit în evaluarea pacientului și stabilirea diagnosticului clinic.

**Scopul lucrării:** evaluarea modificărilor clinice și electroencefalografice pe marginea unui caz clinic de SD.

**Material și metode.** A fost examinat cazul unui copil suspect pentru SD prin prisma prezentării clinice, examinării prin metoda electroencefalografică (EEG) și genetică.

**Rezultate.** Pacientul în vârstă de 4 ani se prezintă cu crize epileptice (mioclonice, atonice) pe fondal somatic sănătos, cu agravarea stării după suportarea infecției cu COVID-19, totodată, și intensificarea frecvenței acceselor și apariția unor noi tipuri, precum cele de tipul

absențe și tonico-clonice cu pierderea stării de conștiență, pe fondal de tratament antiepileptic. La examinarea EEG s-a înregistrat activitate epileptoidă caracterizată de complexe vârf, polivârf, vârf-undă cu frecvență 2-5 Hz temporo-frontal bilateral cu accent pe dreapta (cu activitate crescută la fotostimulare) și un paroxism cu durată de 15 secunde în timpul somnului, iar în stadiul al doilea al somnului s-a dezvoltat o criză tonico-clonică cu o durată de 90 secunde. Testarea genetică: modificări în gena CHD2.

**Concluzii.** Sindromul Doose, care se prezintă cu un polimorfism semnificativ al acceselor epileptice, precum și modificări electroencefalografice favorizate de fotostimulare, somn și somn lent, trebuie suspectate pentru epilepsii genetice, precum SD.

## CONVULSIILE LA COPIII CU INFECȚIA SARS-COV-2

<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

**Cuvinte-cheie:** SARS-CoV-2, convulsii, copii

**Introducere.** Deși severitatea infecției SARS-CoV-2 la copii este mai redusă, consecințele neurologice pot fi potențial mai severe. Riscul absolut de a dezvolta convulsii este relativ scăzut, însă în populația pediatrică acesta este mai semnificativ.

**Scopul:** determinarea aspectului clinic și frecvenței convulsiilor cu debut precoce la copii cu SARS-CoV-2.

**Material și metode.** Am realizat un studiu prospectiv asupra 100 de copii cu manifestări neurologice asociate infecției SARS-CoV-2 (cu vârsta de la 4 luni la 10 ani), care s-au aflat în secția COVID-19 de la spitalul de Boli Infecțioase și IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe perioada 1 februarie 2022 – 1 aprilie 2023. Pacienții cu antecedente de epilepsie și convulsii recurente au fost excluși. Pentru studiu am utilizat testarea neurologică, teste de laborator și investigații electrofiziologice (electroencefalograma – EEG). Metode statistice utilizate: t-student test și coeficientul de încredere 95CI.

**Rezultate.** Dintre cei 100 de copii cu manifestări neurologice SARS-CoV-2 asociate, 53 cazuri (53%; 95<sub>CI</sub> 57,99-48,01) au prezentat complicații neurologice specifice, dintre care – 7 (7 %; 95<sub>CI</sub> 9,55-4,45) au prezentat accese convulsive primare: convulsii febrile – 4 (4%; 95<sub>CI</sub> 5,96-2,04); 3 (3%; 95<sub>CI</sub> 4,71-1,29) cazuri – convulsii afebrile. Convulsiile au apărut în prima zi de spitalizare la 5% copii, iar între ziua a 2-a și a 7-a la 2% copii. O singură criză convulsivă a fost observată la 3% dintre pacienți, în timp ce 4% dintre pacienți au avut două sau mai multe crize timp de 24 de ore (status convulsivant – 1%). Majoritatea pacienților au suportat o formă non-severă de SARS-CoV-2.

**Concluzii.** Studiul nostru a demonstrat că infecția SARS-CoV-2 la copii este asociată cu un risc crescut de convulsii care pot apărea în cazul formelor non-severe de boală și fără antecedente de epilepsie. De asemenea, este necesară urmărirea suplimentară a acestor pacienți pentru a determina prognosticul pe termen lung privind recurența crizelor și apariția convulsiilor în perioada post-COVID-19.



© ELENA CAPESTRU<sup>1</sup>, SVETLANA HADJIU<sup>1,2</sup>, CORNELIA CALCII<sup>1,2</sup>, LUDMILA FEGHIU<sup>3</sup>, OLGA CONSTANTIN<sup>1</sup>,  
IRINA ISTRATUC<sup>1</sup>, IULIA CALISTRU<sup>1</sup>, MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>

## SEIZURES IN CHILDREN WITH SARS-COV-2 INFECTION

<sup>1</sup>State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>PMI, Institute of Mother and Child

<sup>2</sup>National Epileptology Center

**Keywords:** SARS-CoV-2, seizures, children

**Introduction.** Although the severity of SARS-CoV-2 infection in children is lower, the neurological consequences can potentially be more severe. The absolute risk of developing seizures is relatively low, but in the pediatric population, it is more significant.

**The aim:** to determine the clinical appearance and frequency of early-onset seizures in children with SARS-CoV-2.

**Material and methods.** We conducted a prospective study on 100 children with neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection (aged from 4 months to 10 years), who were in the COVID-19 ward at the Infectious Diseases Hospital and IMSP Institute of Mother and Child, between February 1, 2022, and April 1, 2023. Patients with a history of epilepsy and recurrent seizures were excluded. For the study, we used neurological testing, laboratory tests, and electrophysiological investigations (electroencephalogram – EEG). Statistical methods used: t-student test and 95CI confidence coefficient.

**Results.** Among the 100 children with SARS-CoV-2 associated neurological manifestations, 53 cases (53%; 95CI 57.99-48.01) presented specific neurological complications, of which – 7 (7%; 95CI 9.55- 4.45) presented primary convulsive attacks: febrile convulsions – 4 (4%; 95CI 5.96-2.04); 3 (3%; 95CI 4.71-1.29) cases – afebrile convulsions. Seizures occurred on the first day of hospitalization in 5% of children and between the 2nd and 7th day in 2% of children. A single seizure was observed in 3% of patients, while 4% of patients had two or more seizures during 24 hours (status convulsion – 1%). Most patients suffered from a non-severe form of SARS-CoV-2.

**Conclusions.** Our study demonstrated that SARS-CoV-2 infection in children is associated with an increased risk of seizures that can occur in non-severe forms of the disease and without a history of epilepsy. Further follow-up of these patients is also needed to determine the long-term prognosis of seizure recurrence and seizure occurrence in the post-COVID-19 period.

## MANAGEMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC CONGENITAL

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

**Cuvinte cheie:** sindrom nefrotic congenital, proteinurie, transplant renal.

**Introducere.** Sindromul nefrotic congenital (SNC) se caracterizează prin instalarea sindromului nefrotic în perioada intrauterină sau în primele 3 luni de viață, manifestându-se prin proteinurie marcată, hipoalbumemie, hiperlipidemie și edeme. Incidența SNC constituie 1-3 cazuri la 100.000 de născuți vii. Tratamentul este complex și dificil, cu toate acestea pacienții des dezvoltă complicații severe, cum ar fi tulburări hemodinamice și de coagulare, infecții, malnutriție și deficit statural.

**Scop.** Prezentarea datelor actuale cu privință la SNC bazate pe studiile recente și ghiduri internaționale.

**Material și metode.** Au fost analizate 15 articole originale de specialitate publicate pe platformele PubMed, ResearchGate, Elsevier, Nature în ultimii 5 ani. Repere de selectare au fost sindrom nefrotic congenital, mutații genice, podocit.

**Rezultate.** Actualmente sunt identificate peste 50 de gene, mutațiile în care induc dezvoltarea SNC, cea mai frecventă fiind mutația în gena NPHS1, care este localizată pe cromozomul 19q13.1 cu tip de moștenire autozomal recesiv. Sunt identificate peste 200 de mutații în gena NPHS1 cu impact clinic major. Mutațiile genetice duc la o sinteză defectuoasă de proteine podocitare, precum nefrina, podocina, laminina  $\beta 2$  și fosfolipaza C $\epsilon 1$  ce cauzează alterarea funcției podocitelor. În cazuri rare, SNC poate fi indus de infecții congenitale sau boli autoimune maternale. Este necesară evaluarea prezenței manifestărilor non-renale a formelor ereditare ale SNC, cum ar fi afecțiuni neurologice, afectarea organelor senzoriale, etc., a căror prezență este un indicator al evoluției

mai grave a bolii. Managementul terapeutic se bazează pe tabloul clinic și evoluția bolii, scopurile esențiale fiind menținerea euvolemiei intravasculare, aportul nutritiv adecvat și prevenirea complicațiilor. Recomandările elaborate de *European Reference Network for Kidney Diseases* (ERKNet) și *European Society for Paediatric Nephrology* (ESPN) prevăd utilizarea medicamentelor din grupul inhibitorilor sistemului renină-angiotensină, diureticelor, anticoagulantelor, pentru managementul SNC. Administrarea de albumină are un rol major în tratamentul de bază, ce permite substituirea proteinei. Pierderile majore ale proteinei, precum și globulinei de legare a tiroxinei, favorizează apariția hipotiroidismului care necesită terapia hormonală substitutivă cu tiroxină. Corticoterapia sau administrarea de imunosupresoare nu are eficiență terapeutică semnificativă în SNC genetic și nu permite atingerea unei remisiuni, comparativ cu alte forme de sindrom nefrotic întâlnit la copii. Nefrectomia de rutină nu este recomandată, dar poate fi efectuată în cazuri cu evoluție severă cu recurgerea la transplantul renal ulterior. De asemenea, ghidurile prevăd includerea copiilor diagnosticați cu SNC în lista pentru transplant, până la instalarea Bolii Cronice Renale (BCR).

**Concluzii.** Screening-ul genetic se recomandă de a fi efectuat la fiecare pacient cu SNC. Testarea genetică preferențial trebuie să includă cele mai frecvente gene implicate în dezvoltarea SNC, ca NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1 și LAMB2. Insuficiența renală se stabilește în timp, uneori are o evoluție progresivă cu decompensare rapidă pe fond de terapie de susținere optimă.

## ANTIBIOTICOREZISTENȚA ÎN INFECȚIILE TRACTULUI URINAR LA COPII

*Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** infecția tractului urinar, antibioticorezistență, copii

**Introducere.** Infecția tractului urinar (ITU) este cea mai frecventă maladie a tractului reno-urinar, incidența fiind raportată la 3–28/1000 la fete și 1,5–7/1000 la băieți. Infecțiile urinare recurente pot duce la leziuni permanente, cum ar fi cicatricile parenchimului renal, hipertensiune arterială și boală renală cronică. Cel mai frecvent agent patogen al ITU este *Escherichia coli*, care provoacă până la 80% din ITU la copii. Alte organisme patogene includ alte Enterobacteriaceae gram negative, enterococi și *Pseudomonas aeruginosa* etc. Studii recente la nivel mondial raportează creșterea incidenței rezistenței antibacteriene în ITU la copii.

**Material și metode.** Studiul este bazat pe cercetarea studiilor din PubMed, UpToDate, Cochrane Library, publicate în perioada 2018–2023, care obiectivizează importanța alegerii corecte a terapiei antimicrobiene pentru prevenirea antibioticorezistenței la copii cu ITU.

**Rezultate.** Studiile recente efectuate la copiii cu ITU au demonstrat că *E. coli* reprezintă agentul patogen cu cea mai mare incidență a rezistenței la antibiotice, iar producerea de beta-lactamaze cu acțiune extinsă (ESBLs) prezintă cea mai frecventă cauză a acestui fenomen emergent. Studiile efectuate în SUA au relatat prezența de ESBL- *E. coli* în 9,3% -16,8% cazuri. Al doilea cel mai frecvent organism asociat cu producția de ESBL a fost *Klebsiella Pneumoniae*. Conform studiul realizat de Degnan și colab. 24,7% dintre tulpinile cultivate de *Klebsiella pneumoniae* au fost producători de ESBL. În urma analizei mai multor studii, reiese că *E. coli* și *Klebsiella* sunt alarmant de frecvente la nou-născuți și la alte grupe cu vârsta de la 0 la 6 ani. Frecvența foarte mare a rezistenței antibioticelor față de acești uropatogeni variază de la 66,67 până la 93,75% pentru cotrimoxazol, ciprofloxacină,

cefuroximă, amoxicilină și acid nalidixic, rezistența moderat ridicată față de ceftriaxonă (64,52%) și gentamicină (53,13%) și rezistență scăzută la nitrofurantoină (25,3%). Cotrimoxazolul este antibioticul empiric de primă linie recomandat de către Asociația Europeană de Urologie și de *Infectious Disease Society of America (IDSA)* pentru tratamentul ITU. Această creștere abruptă a rezistenței la antibiotice ar putea fi atribuită utilizării iraționale a antibioticelor pentru tratamentul diferitelor boli fără testul de sensibilitate la cultură. Cei mai raportați factori predispozanți pentru dezvoltarea ITU febrilă rezistentă la tratamentul antibacterian sunt anomalii structurale sau funcționale ale sistemului urinar, inclusiv refluxul vezicoureteral (RVU), ITU recurentă și profilaxia antibiotică continuă, în special cu cefalosporine. O meta-analiză a 58 de studii observaționale care a evaluat 77783 culturi de *E. coli* la copiii cu ITU au raportat că copiii care au primit prescripții anterioare de antibiotice în asistența medicală primară au avut mai multe șanse de a avea o infecție din cauza tulpinilor rezistente, iar riscul crescut poate persista până la șase luni (OR 13,23, IC 95% 7,84–22,31).

**Concluzii.** În tratamentul ITU terapia antimicrobiană corectă și precoce are ca scop ameliorarea simptomelor, eradicarea agentului patogen, prevenirea progresiei bolii și reducerea riscului de lezare renală în viitor. Rezistența la antibioticele utilizate în mod obișnuit se dovedește a fi destul de semnificativă, devenind o problemă globală. Astfel, utilizarea responsabilă a antibioticelor, cum ar fi prescrierea judicioasă, dozarea corectă și durata adecvată a tratamentului, precum și măsurile de prevenire a infecțiilor nosocomiale, sunt esențiale pentru prevenirea și gestionarea antibioticorezistenței la copiii cu ITU.

© CONSTANTIN OLGA<sup>1,2</sup>, CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>3</sup>, CALISTRU IULIA<sup>1,2</sup>, CAPESTRU ELENA<sup>1,2</sup>,  
ISTRATUC IRINA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## MODIFICĂRILE CLINICO-ELECTROENCEFALOGRAFICE EVOLUTIVE ÎN SINDROMUL DRAVET

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

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

<sup>3</sup>Centrul Național de Epileptologie

**Cuvinte cheie:** copil, Sindrom Dravet (SD), genetic, electroencefalografie (EEG).

**Introducere.** Sindromul Dravet (SD) este o encefalopatie epileptică și de dezvoltare cu debut infantil, caracterizată printr-o evoluție polimorfă a convulsiilor și rezistență la medicamente antiepileptice.

**Scopul.** Analiza datelor din literatura de specialitate și ai pacienților noștri pentru a evidenția caracteristicile electroencefalografice (EEG) evolutive la pacienții cu SD.

**Material și metode.** Studiu prospectiv al datelor din Pubmed a studiilor care includ:  $\geq 1$  pacient cu diagnostic clinic SD și variantă patogenă SCN1A, iar pentru fiecare astfel de pacient, o descriere a  $\geq 1$  EEG și vârsta la momentul EEG. De asemenea, am revizuit baza noastră de date de cercetare pentru pacienții Dravet cu rapoarte EEG disponibile care au inclus 5 pacienți. Am extras datele anomaliilor EEG raportate (anomalii epileptiforme generalizate/focale, încetinirea focală/difuză). Am determinat vârstele cele mai timpurii la care au fost observate diferite anomalii, precum și procentul de anomalii raportate pentru diferite intervale de vârstă. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul SPSS.

**Rezultate.** A fost efectuată o analiză asupra datelor EEG (nr. 108 înregistrări) de la 56 pacienți cu sindrom Dravet (din 19 studii și baza noastră de cercetare). Au fost relatate următoarele modificări EEG la debutul bolii în 43,6% – aspect normal sau schimbări nespecifice (vârsta 4-6 luni), ulterior peste 12 luni: 43,2% – cu descărcări epileptiforme generalizate și focale, încetiniri difuze de fond și încetiniri focale, iar 30,8% s-au manifestat cu activitate atipică epileptică sub formă de absențe. Astfel, EEG a fost normal la majoritatea pacienților în primul an de viață, urmat ulterior de apariția descărcărilor generalizate, focale și multifocale.

**Concluzii.** Rezultatele normale ale înregistrărilor EEG la pacienții cu SD genetic la debutul bolii deseori dezorientază și întârzie diagnosticul precoce, iar rata scăzută a anomaliilor epileptiforme evolutive specifice confundă tratamentul. Examinările molecular-genetice sunt recomandate la sugarii cu accese epileptice fără modificări electrografice. Conform acestor criterii electroclinice, este posibilă împărțirea populației în două grupuri, ambele împărțind mecanisme genetice comune, dar cu un rezultat clinic diferit.

© CONSTANTIN OLGA<sup>1,2</sup>, CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>3</sup>, CALISTRU IULIA<sup>1,2</sup>, CAPESTRU ELENA<sup>1,2</sup>,  
ISTRATUC IRINA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## EVOLVING CLINICAL AND ELECTROENCEFALOGRAFIC CHANGES IN DRAVET SYNDROME

<sup>1</sup>*Pediatric Neurology Clinic of the Pediatrics Department Nicolae  
Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy*

<sup>2</sup>*IMSP Mother and Child Institute*

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

**Key-words:** child, Dravet Syndrome (SD), genetic, electroencephalographic (EEG).

**Introduction.** Dravet syndrome (DS) is an epileptic and developmental infantile onset encephalopathy, characterized by a polymorphic evolution of seizures and resistant to antiepileptic drugs.

**Purpose of the research.** Analysis of data from the literature and our patients to highlight evolving electroencephalographic (EEG) features in DS patients.

**Material and methods.** Prospective review of Pubmed data studies including:  $\geq 1$  patient with clinical diagnosis of SD and SCN1A pathogenic variant, and for each such patient, a description of  $\geq 1$  EEG and age at time of EEG. We also reviewed our research database for Dravet patients with available EEG reports that included 5 patients. We extracted data from reported EEG abnormalities (generalized/focal epileptiform abnormalities, focal/diffuse slowing). We determined the earliest ages at which various abnormalities were observed, as well as the percentage of abnormalities reported for different age ranges. The SPSS program was used for the statistical analysis.

**Results.** An analysis was performed on EEG data (no. 108 recordings) from 56 patients with Dravet syndrome

(from 19 studies and our research base). The following EEG changes were reported at the onset of the disease in 43.6% – normal appearance or non-specific changes (age 4-6 months), later over 12 months: 43.2% – with generalized and focal epileptiform discharges, diffuse background slowing and focal slowings, and 30.8% showed atypical epileptic activity in the form of absences. Thus, the EEG was normal in most patients in the first year of life, followed later by the appearance of generalized, focal and multifocal discharges.

**Conclusions.** Normal EEG findings in patients with genetic DS at disease onset often confuse and delay early diagnosis, and the low rate of specific developmental epileptiform abnormalities confounds treatment. Molecular-genetic examinations are recommended in infants with epileptic seizures without electrographic changes. According to these electroclinical criteria, it is possible to divide the population into two groups, both sharing common genetic mechanisms but with a different clinical outcome.

© CUZNET LUDMILA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, CALCII CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>1,3</sup>, LUPUSOR NADEJDA<sup>1</sup>,  
GRIU CORINA<sup>1</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, RACOVITA STELA<sup>1</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,2</sup>

## IMAGING PICTURES ASSOCIATED WITH CEREBRAL PALSY IN CHILDREN

*State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”,  
IMSP Institute of Mother and Child,  
National Epileptology Center, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** cerebral palsy, imaging, child

**Introduction.** One of the instrumental examination methods commonly used in children with cerebral palsy (CP), to recognize the etiology of this disease, is brain MRI imaging, which also suggests the prognostic potential in the neurodevelopment of these patients.

**The goal:** to study the type of imaging presentations in patients with cerebral palsy to determine the prognosis in neurodevelopment.

**Material and methods.** Over a period of 3 years (2018-2020) were analyzed 78 imaging results of children with various forms CP (age over 5 years): tetraplegic CP (CPT) – 28 cases, hemiplegic (PCH) – 26 cases, diplegic form (CPD) – 24 cases. The imaging results were analyzed by a specialist trained in the field. Statistical method: Quanto program.

**Results.** Estimates have notified brain structural abnormalities relevant to spastic CP in 72 (92.3% [I 99.19-95.61],  $p = 0.01$ ) cases. Among these patients, in those

with CPT – changes were detected in all children (28 cases); in those with CPD-in 22 (91.7% [I 97.34 – 86.06],  $p = 0.05$ ) cases; in PCH-in 25 (96.2% [I 99.97-92.43],  $p = 0.01$ ) cases. Frequently found: ventriculomegaly (55.1%) – in PCT and PCD, cerebral atrophy (53.8%) – in CPT, unilateral porencephalic brain cyst (30.8%) – in PCH; bilateral cysts (29.5%) with various localizations (cortical – 30.4% in CPT and subcortical – 69.6% in CPD). Other abnormalities encountered: atrophic lesions in the basal and thalamic ganglia region (5.1%); diffuse porencephaly (2.6%), periventricular gliotic changes (17.9), etc., which did not correlate with spastic CP type.

**Conclusions.** It has been found that, brain structural abnormalities are common CP, being varied, can be correlated with various types of CP, and early detection of these changes can be useful in determining the remote prognosis of the disease and the correct management of affected children.

## ASSOCIATION BETWEEN SOME INFLAMMATORY MARKERS AND HBA1C IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy;

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

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy;

<sup>4</sup>Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology,

“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy

**Keywords:** diabetes, children, inflammatory cytokines.

**Introduction.** Inflammation is central to pathogenic processes in type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Objective.** We aimed to correlate glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and markers of systemic inflammation in T1DM children.

**Methods.** A total of 45 children with T1D (aged 10-18 years; gender M(20)/F(25); duration of T1D  $\geq$  5 years; insulin therapy) and control group - 45 patients (aged 10-18 years; gender M(19)/F(26)), were included in this study. The cytokine profile (proinflammatory cytokines) was estimated by determining the serum concentration of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. The results were considered significant when the p-value was less than 0.05. The statistical analysis was done by SPSS statistical package version 20.0. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the “Nicolae Testemitanu” SUMPh.

**Results.** The mean  $\pm$  SD of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were: IL-1 $\beta$  = 5.65 $\pm$ 0.25 mmol/l, for T1DM (boys=5.69 $\pm$ 0.28 vs girl=5.61 $\pm$ 0.19 mmol/l), vs 4.71 $\pm$ 0.33 mmol/l for

non-T1DM (boys = 4.55 $\pm$ 0.32 vs girl=4.8 $\pm$ 0.3 mmol/l); IL-6=1.72  $\pm$  0.5 mmol/l, for T1DM (boys=1.71 $\pm$ 0.57 vs girl=1.73 $\pm$ 0.42mmol/l), vs 0.99 $\pm$ 0.14 mmol/l for non-T1DM (boys=0.99 $\pm$ 0.18 vs girl=1.0 $\pm$ 0.12mmol/l); TNF- $\alpha$ =0.76 $\pm$  0.14 mmol/l, for T1DM (boys=0.74 $\pm$ 0.12 vs girl=0.78 $\pm$ 0.15 mmol/l), vs 0.72 $\pm$ 0.18 mmol/l for non-T1DM (boys=0.71 $\pm$ 0.16 vs girl=0.73 $\pm$ 0.2 mmol/l). HbA1c demonstrated a genuine statistical correlation of reasonable significance with IL-1 $\beta$  (r=0,60\*\*, p< 0,001), IL-6 (r=0,58\*\*, p< 0,001, and TNF- $\alpha$  (r=0,32\*\*, p< 0,001).

**Conclusion.** The current research assessed proinflammatory cytokines by quantifying the level of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ . The level of these parameters was significantly higher in the pediatric subjects with T1DM than in the conditionally healthy ones, being consistent with the HbA1c level, respectively may be exploited as potential markers for the development of T1DM.

## ASOCIEREA DINTRE ANUMIȚI MARKERI INFLAMATORII ȘI HbA1c LA COPII CU DIABET DE TIP 1

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

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

<sup>3</sup>Catedra Endocrinologie, USMF “Nicolae Testemițanu”;

<sup>4</sup>Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

**Cuvinte cheie:** diabet, copii, citokine inflamatorii.

**Introducere.** Inflamația deține un rol esențial în procesele patologice implicate în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 1 (DZ1).

**Scop.** Evaluarea corelației dintre nivelul de hemoglobină glicată și markerii inflamației sistemice la copiii cu DZ1.

**Material și metode.** În cercetare au fost incluși 45 de copii cu DZ1 (interval de vârstă 10-18 ani; genul M(20)/F(25); durata DZ1  $\geq$  5 ani; terapie cu insulină) și grupul de control - 45 de copii „condiționat sănătoși” (interval de vârstă 10-18 ani, genul M(19)/F(26)). Profilul de citokine (proinflamatorii) a fost estimat prin determinarea concentrației serice de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  și IL-6. Analiza statistică – programul SPSS versiunea 20.0. Protocolul de studiu a fost aprobat de către Comitetul de etică a cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Rezultate.** Media  $\pm$  DS pentru IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  a fost: IL-1 $\beta$ = 5,65 $\pm$ 0,25 mmol/l pentru DZ1M (băieți=5,69 $\pm$ 0,28

vs fete=5,61 $\pm$ 0,19 mmol/l) vs 4,71 $\pm$ 0,33 mmol/l pentru non-DZ1 (băieți=4,55 $\pm$ 0,32 vs fete=4,8 $\pm$ 0,3 mmol/l); IL-6=1,72 $\pm$  0,5 mmol/l pentru DZ1 (băieți=1,71 $\pm$ 0,57 vs fete=1,73 $\pm$ 0,42 mmol/l) vs 0,99 $\pm$ 0,14 mmol/l pentru non-DZ1 (băieți=0,99 $\pm$ 0,18 vs fete=1,0 $\pm$ 0,12mmol/l); TNF- $\alpha$ =0,76 $\pm$ 0,14 mmol/l pentru DZ1 (băieți=0,74 $\pm$ 0,12 vs fete=0,78 $\pm$ 0,15 mmol/l) vs 0,72 $\pm$ 0,18 mmol/l pentru non-DZ1 (băieți=0,71 $\pm$ 0,16 vs fete=0,73 $\pm$ 0,2 mmol/l). HbA1c a demonstrat o corelație statistică autentică cu semnificație rezonabilă cu IL-1 $\beta$  ( $r=0,60^{**}$ ,  $p<0,001$ , IL-6 ( $r=0,58^{**}$ ,  $p<0,001$ , și TNF- $\alpha$  ( $r=0,32^{**}$ ,  $p<0,001$ ).

**Concluzie.** Cercetarea actuală a evaluat citokinele proinflamatorii prin cuantificarea nivelului de IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$ . Valorile acestor parametri au fost semnificativ mai mari la subiecții pediatrici cu DZ1, decât la cei condiționat sănătoși, fiind în concordanță cu nivelul de HbA1c, respectiv pot fi estimați ca potențiali markeri pentru dezvoltarea DZ1.



## UTILITATEA SCORURILOR IMAGISTICE ÎN EVALUAREA MINERALIZĂRII OSOASE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

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

**Cuvinte cheie:** demineralizare osoasă, artrita juvenilă idiopatică, radiografia mâinii, scor Sharp.

**Introducere.** Inflamația persistentă cu debut în copilărie, atunci când dezvoltarea sistemului osos și creșterea nu sunt încă finalizate, poate provoca o serie de complicații, cum ar fi: întârzierea creșterii, disturbanta metabolismului osos, inducând în cele din urmă osteopenia sau osteoporoza, cu apariția fracurilor.

**Scopul studiului** a fost definit de importanța aprecierii precoce a modificărilor radiologice a demineralizării osoase în artrita juvenilă idiopatică în dependență de forma clinică a maladiei, durata bolii și tratamentul cronic.

**Material și metode.** Studiul a inclus 84 de copii cu diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică, cu diverse forme ale maladiei, stabilit conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie (ILAR), desfășurat în perioada anilor 2015-2019 în cadrul Clinicii de Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău. Copiii au fost supuși radiografiei mâinilor în incidența anteroposterioară, cu aprecierea următorilor indici: numărul pensărilor, numărul de erozii, indicele radiocarpal, indicele osteoporotic și scorul Sharp. Pentru determinarea scorului Sharp a fost însumat scorul eroziunilor cu cel al îngustării spațiului articular la nivelul mâinilor.

**Rezultate.** Din lotul copiilor studiați 57 (67,86%) au fost fete și 27 (32,14%) au fost băieți, datele prezentând diferențe statistice semnificative ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2 = 7,206$ ,  $gl = 1$ ). Analiza modificărilor radiologice în dependență de stadiul radiologic după Steinbrocker, a marcat diferențe statistice semnificative pe grupurile de vârstă,  $\chi^2 = 22,5$ ,  $p < 0,004$ , la copiii supuși tratamentului GCS ( $\chi^2 = 13,9$ ,  $p < 0,008$ ), subiecții cu forma sistemică și poliarticulară ( $\chi^2 = 11,11$ ,  $p < 0,05$ ). La analiza intensității afectării osoase și articulare pe grupuri după forma clinică a maladiei, copiii cu AJI forma sistemică și poliarticulară au prezentat modificări sugestive stadiilor radiologice mai avansate, II, III, IV după Steinbrocker, analiza statistică pe grupuri cu diferențe statistice nesemnificative ( $\chi^2 = 12,44$ ,  $p > 0,05$ ). Scorul Sharp a marcat variații statistice semnificative la copii cu forma sistemică și poliarticulară a AJI ( $\chi^2 = 10,22$ ,  $p = 0,006$ ), durata bolii  $> 24$  luni ( $\chi^2 = 2,62$ ,  $p > 0,1$ ) și copii cu tratament GCS ( $\chi^2 = 6,79$ ,  $p < 0,009$ ).

**Concluzii.** Analiza modificărilor imagistice obținute în cadrul cercetării, pune în evidență dereglări a mineralizării osoase de intensitate variată, fapt ce confirmă agresivitatea procesului inflamator cronic în contextul maladiei și a efectului osteotoxic al tratamentului cu GCS.

## PROFILUL ANTICORPILOR ANTINUCLEARI ȘI PARAMETRII CAPILAROSCOPICI LA COPII CU FENOMEN RAYNAUD

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

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

**Cuvinte cheie:** fenomen Raynaud, capilaroscopie periunghială, anticorpi antinucleari pe celule HEp2, colagenoze

**Introducere.** Fenomenul Raynaud este un răspuns vasospastic episodic la frig sau stres manifestat prin schimbarea culorii tegumentelor extremităților. Pentru aprecierea riscului de dezvoltare a maladiilor sistemice, tuturor pacienților cu fenomen Raynaud se recomandă aprecierea prezenței anticorpilor antinucleari și patternului capilaroscopic.

**Scopul lucrării.** Evidențierea precoce a factorilor de risc pentru dezvoltarea colagenozelor și aprecierea tabloului capilaroscopic la copii cu fenomen Raynaud cu maladii sistemice preexistente.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu prospectiv, care a implicat pacienți cu diagnosticul de fenomen Raynaud, cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, spitalizați în s. Reumatologie în perioada 2021-2022.

**Rezultate.** Au fost examinați 74 pacienți cu diagnosticul primar sau secundar de fenomen Raynaud. Dintre aceștia, 55 (74,32%) au fost fete și 19 (25,67%) băieți. Dintre ei, pacienți cu fenomen Raynaud primar au fost 42 (56,75%) de pacienți, iar cei cu fenomen Raynaud secundar 32 (43,24%) de pacienți. Pattern capilaroscopic normal a fost depistat la 13 pacienți (17,56%), pattern nespecific 38 pacienți (35,35%), pattern scleroderma la 7 pacienți (9,45%). La 18 pacienți (24,32%) examinarea nu a fost posibilă. Anticorpilor antinucleari pe celule HEp2 au fost prezenți la 15 pacienți (20,27%), absenți la 18 pacienți (24,32%), prezenți la 26 de pacienți (35,13%), nu s-au efectuat la 30 de pacienți (40,54%).

**Concluzii.** Capilaroscopia și anticorpilor antinucleari sunt investigații cu mare valoare diagnostică la pacienții cu fenomen Raynaud, cu capacitatea de a stratifica riscul de dezvoltare a maladiilor difuze de țesut conjunctiv.

© GRÎU CORINA, LITOVČENCO ANATOLII, CĂLCÎI CORNELIA, FEGHIU LUDMILA, SPRINCEAN MARIANA,  
RACOVITĂ STELA, LUPUSOR NADEJDA, CUZNEȚ LUDMILA, TIHAI OLGA, REVENCO NINEL, HADJIU SVETLANA

## PROBLEME NEUROLOGICE ASOCIATE LA COPII CU TUMORI CEREBELARE OPERATE

**Cuvinte-cheie:** tumori cerebeloase operate, sechele neurologice.

**Introducere.** Supraviețuirea copiilor cu tumori cerebeloase s-a majorat, media de supraviețuire la 5 ani este de 75%, iar în cazul tumorilor benigne, supraviețuirea la 20 de ani de la diagnostic, atingând 97%. Fiecare pacient are simptome diferite în funcție de dimensiunea, localizarea, tipul tumorii și tipul intervenției chirurgicale.

**Scopul lucrării.** Identificarea și evaluarea problemelor neurologice la copiii cu tumori cerebelare operate.

**Material și metode.** Au fost colectate datele anamnestice, clinice și paraclinice a 30 pacienți pediatrici operați cu tumoră cerebeloasă în perioada anilor 2001- 2022. Pacienții au fost examinați în perioada postoperatorie tardivă în anii 2017-2022, prin metoda clinică, electroencefalografică, potențiale evocate vegetative, teste neurocognitive și neuropsihologice. Datele obținute în studiu au fost prelucrate statistic prin programul Quanto.

**Rezultate.** S-a constatat dereglări neurologice motorii severe – la 27% din pacienți, moderate – 40%, ușoare – 33%; intoleranță ortostatică pronunțată – 67%, moderată – 23%, ușoară – 10%; deficit de limbaj expresiv – 57%, dificultăți în conversația spontană – 40%; deficiențe de focusare a atenției, flexibilitate mentală – 93%; labilitate emoțională – 60%; sensibilitate crescută, reacție comportamentală exagerată sau diminuată – 50%; lipsă de empatie – 40%; agresivitate sau furie, iritabilitate – 30%.

**Concluzii.** Deficitele neurologice, cognitive și neuropsihologice sunt cele mai invalidante sechele pe termen lung ale tumorilor cerebeloase și pot afecta mai multe domenii de dezvoltare și funcționare a copiilor, determinând o calitate slabă a vieții. Spectrul dereglărilor neurocognitive variază de la deficite în activitatea școlară până la disfuncții severe care determină un grad variabil de dizabilitate, cu limitări ale activităților de zi cu zi.

© GRIU CORINA, LITOVCEANU ANATOLII, CALCHII CORNELIA, FEGHIU LUDMILA, SPRINCEAN MARIANA,  
RACOVITA STELA, LUPUSOR NADEJDA, CUZNET LUDMILA, TIHAI OLGA, REVENCO NINEL, HADJIU SVETLANA

---

## ASSOCIATED NEUROLOGICAL PROBLEMS IN CHILDREN WITH OPERATED CEREBELLAR TUMORS

**Keywords:** cerebellar tumors, surgery, neurological sequelae.

**Introduction.** The survival of children with cerebellar tumors has increased, the average survival at 5 years is 75%, and in the case of benign tumors, the survival at 20 years after diagnosis reaches 97%. Each patient has different symptoms depending on the size, location, type of tumor and type of surgery.

**The aim of the work.** Identification and evaluation of neurological problems in children with operated cerebellar tumors.

**Material and methods.** The anamnestic, clinical and paraclinical data of 30 pediatric patients operated on with a cerebellar tumor between 2001 and 2022 were collected. The patients were examined in the late postoperative period between 2017 and 2022, by the clinical method, electroencephalography, vegetative evoked potentials, neurocognitive and neuropsychological tests. The data obtained in the study were statistically processed through the Quanto program.

**Results.** It was found, severe neurological motor disorders - in 27% of patients, moderate - 40%, mild - 33%; pronounced orthostatic intolerance - 67%, moderate - 23%, mild - 10%; expressive language deficit - 57%, difficulties in spontaneous conversation - 40%; attention deficits, mental flexibility - 93%; emotional lability - 60%; increased sensitivity, exaggerated or diminished behavioral reaction - 50%; lack of empathy - 40%; aggression or anger, irritability - 30%.

**Conclusions.** Neurological, cognitive, and neuropsychological deficits are the most disabling long-term sequelae of cerebellar tumors and can affect multiple domains of development and functioning in children, resulting in poor quality of life. The spectrum of neurocognitive disorders varies from deficits in school activity to severe dysfunctions that cause a variable degree of disability, with limitations in everyday activities.

© ISTRATUC IRINA<sup>1</sup>, CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>3</sup>, CAPESTRU ELENA<sup>1,2</sup>, CALISTRU IULIA<sup>1,2</sup>,  
CONSTANTIN OLGA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## SINDROMUL WEST: MODIFICĂRI ENCEFALOGRAFICE PREDICTIVE SUGESTIVE PENTRU ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE

<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

**Cuvinte-cheie:** spasme infantile, Sindromul West, encefalopatii epileptice (EE), hipsaritmie.

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

**Scopul lucrării:** elucidarea modificărilor encefalografice patognomonice ale SW pentru predicția riscului EE.

**Material și metode.** Pe parcursul anilor 2019-2022 au fost examinați 430 pacienți până la vârsta de 2 ani, spitalizați în secția de Neurologie a IMSP IMC, care au prezentat acuze de accese convulsive, 16 (13,4%) din ei au prezentat spasme epileptice. Pacienții au fost examinați prin examen neurologic, encefalografic și imagistică prin RMN. Metoda statistică prin raport.

**Rezultate.** Din 430 pacienți, 16 (3,7%; ES 0,91) au prezentat următoarele acuze: mișcări bruște în membrele superioare și inferioare, care apăreau în serie la trezire, 14 (3,2%; ES 0,85) din ei au prezentat retard în dezvoltarea neuropsihică, la 11 (2,5%; ES 0,75) pacienți rezultatele EEG au fost sugestive pentru SW. Rezultatele electroencefalografice relevau următoarele modificări: 9 (81,8%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie tipică și 2 (18,2%; ES 11,63) pacienți – hipsaritmie modificată, patognomice pentru SW. La 1 (9,09%; ES 8,67) pacient a fost confirmat diagnosticul de scleroză tuberoasă (rezultate RMN). 4 copii (36,36%, ES 14,50) pe fondal de tratament continuau să prezinte modificări electroencefalografice.

**Concluzii.** Rezultatele studiului semnifică că SW rămâne a fi una dintre cele mai des întâlnite forme ale epilepsiei la copii, care se caracterizează prin manifestări clinice specifice și trasee electroencefalografice caracteristice, deseori sugestive pentru riscul de dezvoltare a EE.

© ISTRATUC IRINA<sup>1</sup>, CALCÎI CORNELIA<sup>1,2</sup>, FEGHIU LUDMILA<sup>3</sup>, CAPESTRU ELENA<sup>1,2</sup>, CALISTRU IULIA<sup>1,2</sup>,  
CONSTANTIN OLGA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>

## WEST SYNDROME: PREDICTIVE ELECTROENCEPHALOPGRAPHIC FEATURES SUGGESTIVE FOR EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES

**Keywords:** infantile spasms, West Syndrome, epileptic encephalopathy, hypsarrhythmia.

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

**The purpose of the study** was to elucidate the pathognomonic electroencephalographic features of WS for EE risk prediction.

**Material and methods.** During the years 2019-2022, were examined 430 patients up to the age of 2 years, who was admitted to IMPH MCI, who presented in complains the convulsive attacks. The 16 (13,4% of them presented epileptic spasms). The patients were examined by the neurological examinations, encephalographic and neuroimaging methods (via RMN). Statistical method by simple ratio.

**Results.** From 430 patients – 16 (3,7%, ES 0,91) of them had the complains: sudden movements in upper and lower limbs, which occurred serially on awakening, 14 (3,2%, ES 0,85) of them presented retardation in neuropsychic development, in 11 (2,5%, ES 0,75) EEG changes were suggestive for WS. Electroencephalographic results in WS showed changes: 9 (81,8%; ES 11,63) patients – typical hypsarrhythmia and 2 (18,2%, ES 11,63) patients – modified hypsarrhythmia, which are pathognomonic for WS. In one patient (9,09%, ES 8,67) MRI imaging confirmed the diagnosis of tuberous sclerosis (MRI results). Despite the treatment in some children (4 (36,36%, ES 14,50), the encephalography was continuing to be with changes.

**Conclusions.** The results of the study shows that the SW remains one of the most common forms of epilepsy in children, which is characterized by specific clinical features and characteristic electroencephalographic tracks, which are often suggestive for developing EE risk.

© MORARU OLGA, RUSU LIUBA, CRIVCEANSCAIA LARISA

## REZULTATUL RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE DE LA MAME TESTATE SARS-COV-2 POZITIV

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

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

**Cuvinte cheie:** afectare respiratorie, nou-născut prematur, SARS-COV-2 pozitiv.

**Introducere.** Impactul indirect al infecției materne cu SARS-CoV-2 asupra nou-născutului este puțin caracterizat, dar poate fi considerabil. Efectele, atât directe, cât și indirecte a COVID-19 asupra populației neonatale rămân în mare parte necunoscute.

**Material și metode.** În cadrul studiului retrospectiv au fost analizate 42 de fișe a nou-născuților prematuri, născuți din mame COVID-19 pozitive la naștere. I lot a inclus n-n ≤34 s.g. (61,9%), II lot - n-n >34 s.g. (38,1%).

**Rezultate.** În studiul dat s-a stabilit că în I lot de studiu au fost 53,8% plasați la VAP; 30,7% plasați la nCPAP; 92,3% cu pneumonie; 34,6% cu corioamnionită; COV pozitivi 11,5% (11,5% plasați la nCPAP). În al II lot de studiu au fost 6,2% plasați la VAP; 50% plasați la nCPAP; cu

pneumonie 75%; cu corioamnionită 25%; COV pozitivi 18,7% (6,2% plasați la nCPAP).

**Concluzii.** Analiza fișelor a identificat un impact negativ mai pronunțat în I lot de studiu, la n-n ≤34 s.g. În acest caz rezultatele neonatale au fost mai afectate, fiind asociate cu o rată de intubare la naștere mai mare, 53,8% comparativ cu 6,2%. Asocierea COVID-19 a mamei cu corioamnionită a avut un impact clinic negativ, fiind un factor important care determină infecție intrauterină și pneumonie, afectând evoluția postnatală a nou-născutului.

Chiar dacă s-a depistat un procent mic de n-n pozitivi COVID-19 în ambele loturi de studiu, nou-născuții pot fi afectați indirect de SARS-CoV-2, prin impactul COVID-19 matern în timpul sarcinii, ducând la naștere prematură și la complicațiile ulterioare.

## STUDIUL RETROSPECTIV AL MANIFESTĂRILOR OCULARE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

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

**Cuvinte-cheie:** artrita juvenilă idiopatică, uveita, complicațiile oculare

**Introducere.** Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este una dintre cele mai răspândite afecțiuni reumatologice la copii și adolescenți. Uveita este una dintre cele mai grave complicații ale AJI, afectând până la 20% dintre pacienți și poate duce la pierderea vederii dacă nu este tratată în mod corespunzător.

**Scopul lucrării.** Scopul acestei lucrări este de a evalua tipurile de complicații oculare asociate cu AJI și uveită la pacienții cu vârsta  $\leq 16$  ani.

**Material și metode.** A fost efectuată o analiză retrospectivă a complicațiilor oculare la pacienții cu AJI asociată cu uveită. Studiul a implicat revizuirea fișelor medicale a 119 pacienți cu vârsta  $\leq 16$  ani și diagnostic de AJI cu afectare oculară internați în secție de Reumatologie a IMSP IMC în perioada ianuarie 2022-aprilie 2023.

**Rezultate.** Din cele 119 fișe medicale revizuite, 19 pacienți (ochi=34) au fost diagnosticați cu uveită, ceea ce reprezintă 15,96% din totalul cazurilor. Dintre aceștia, 15

(78,95%) erau fete și 4 (21,05%) băieți, cu o vârstă medie la debutul uveitei de  $6,73 \pm 3,33$  ani. Uveita anterioară a fost observată la 12 (63,16%) pacienți, în timp ce panuveita a fost diagnosticată la 7 (36,84%) pacienți. Cel puțin o complicație oculară a fost observată la 16 (84,21%) pacienți, cele mai frecvente fiind cataracta (57,89%), sinechii posterioare (73,68%) și cheratopatie în bandă (21,05%). Alte complicații includ glaucomul, atrofia nervului optic, distrucția corpului vitros, edemul macular cystoidul gigant, decolarea retinei și pierderea ireversibilă a vederii.

**Concluzii.** Studiul a concluzionat că uveita asociată cu AJI poate duce la complicații oculare semnificative, iar monitorizarea oftalmologică regulată este esențială pentru detectarea și gestionarea promptă a acestor complicații. În prezent, un tratament adecvat și prompt poate îmbunătăți prognosticul pentru pacienții cu AJI și uveită, prevenind dezvoltarea complicațiilor oculare și menținând o vedere sănătoasă pe termen lung.



## ROLUL PĂRINȚILOR ÎN DEZVOLTAREA OBEZITĂȚII LA COPIII DE VÂRSTĂ ȘCOLARĂ: UN STUDIU ÎN REPUBLICA MOLDOVA

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup>Liceul Teoretic „L.S. Berg”, Tighina, Republica Moldova

**Cuvinte cheie:** obezitate, copiii de vârstă școlară, părinți

**Introducere.** Cunoștințe, atitudini și practici ale părinților privind alimentația sunt de o importanță crucială în controlul greutateii corporale a copiilor. Având în vedere provocările implicate în tratarea obezității, specialiștii recomandă ca acțiunile preventive să fie întreprinse încă din perioada copilăriei.

**Scop.** Evaluarea corelației între indicele masei corporale la părinți și la copii de vârstă școlară.

**Material și metode.** Studiul cantitativ a fost unul selectiv și a inclus 472 părinți cu copii de vârstă școlară din 4 teritorii administrative din Republica Moldova, care au auto-completat chestionare elaborate după metodologie KAP.

**Rezultate.** În studiul nostru, 78% din cei 472 de părinți incluși au fost femei, reprezentând cea mai mare proporție. Femeile au fost prezente în toate categoriile de vârstă, cele mai multe în grupa de vârstă 36-45 ani (35,6%). Părinții de sex masculin au reprezentat 22% din totalul de 472 de părinți incluși, cei mai mulți în grupa de vârstă 36-45 ani (10,2%). Copiii incluși în studiu au fost distribuiți în mod echitabil: 53% fiind de sex masculin și 47%

de sex feminin. Aceștia au fost împărțiți în două grupe de vârstă, respectiv școlari mici - 47% și școlari mari (perioada de pubertate) - 53%. Analiza indicelui masei corporale (IMC) atât la părinți, cât și la copii a evidențiat o corelație semnificativă între IMC ( $X^2 = 71,348$ ,  $p < 0,001$ ). Coeficienții de corelație Pearson și Spearman au sugerat o relație pozitivă și semnificativă între cele două variabile ( $r = 0,261$  și  $\rho = 0,237$ , ambele  $p < 0,001$ ). Analiza detaliată a indicelui masei corporale a copiilor a arătat că majoritatea acestora (51,2%) se încadrează în greutatea normală, în timp ce un procent mai mic de copii sunt subponderali (32,2%), supraponderali (12,3%) sau obezi (4,2%). Rezultatele au indicat, de asemenea, că există o probabilitate mai mare ca acei copii ale căror părinți sunt supraponderali sau obezi să prezinte aceeași problemă de greutate.

**Concluzii.** Aceste constatări subliniază importanța impactului părinților în determinarea stării de greutate a copiilor și necesitatea intervențiilor preventive timpurii pentru a promova un stil de viață sănătos în cadrul familiilor.

## STENOZAREA TRAHEEI ASOCIATĂ CU MALFORMAȚII CARDIO-VASCULARE LA SUGAR CU PNEUMONIE COMPLICATĂ

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

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

**Cuvinte cheie:** malformație congenitală, stenozare, bronhopneumonie.

**Introducere.** Malformațiile congenitale ale traheei includ o varietate de afecțiuni, care provoacă detresă respiratorie la nou-născuți și sugari. Un număr de anomalii se autolimitează, în timp ce altele pun viața în pericol și necesită terapie imediată. Prevalența malformațiilor congenitale ale căilor respiratorii a fost estimată la 0,2 și 1 din 10.000 de născuți vii. Managementul malformațiilor traheale congenitale este complex și necesită o abordare individualizată furnizată de o echipă multidisciplinară în cadrul unităților centralizate cu expertiza necesară.

**Scopul:** Prezentarea cazului clinic cu malformație cardio-vasculare cu stenozare de trahee la copii, cu abordarea manifestărilor clinice și rolul diagnosticării precoce și creșterii eficacității tratamentului.

**Metode.** Fetiță, vârsta de 5 luni, internată în stare extrem de gravă în IMC cu semne de insuficiență respiratorie severă. Metode explorative: radiografia pulmonară, CT pulmonară, regim simedias tinglur Tar 4PR, aortografia toracală Visipaque-320 Toshiba Aquilion Prime 80 slices.

**Rezultate.** Copil cu vârsta de 5 luni, sex feminin, de la sarcina IX, nașterea VIII internat în stare foarte gravă, cu indici vitali: t - 36,7°C; FR - 50 r/min; FCC - 164 b/min, SpO<sub>2</sub> - 95%, acuze de tuse, dispnee, weezing moderat, acrocianoză cu desaturare, insuficiență respiratorie gr. II, raluri umede de calibru mic bilateral, prezent tiraj intercostal. Copilul face episoade frecvente de infecții respiratorii. De la o lună diagnosticată cu malformație cardiacă

congenitală, DSA FOP 2,0 mm, DSV 3-4mm IC CF II NYHA, stenoza arterei pulmonare moderată. Radiografia cutiei toracice prezentând semne de pulmoni hiperaerați, coastele orizontalizate, spațiile intercostale lărgite, bilateral se vizualizează infiltrație pneumonică neomogenă de intensitate medie. CT a toracelui și mediastinului fără contrast prezintă date sugestive pentru arii infiltrative atelectatice subsegmentare în S1, S2, S3 pe dreapta și în S1/2, S6 pe stânga, îngroșarea peribronhială parahilară bilateral, multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele apicale și bazale bilateral, deformarea și îngustarea focalizată a lumenului traheei la nivelul treimii distale. Pentru evaluarea implicării defectelor vaselor magistrale s-a efectuat aortografia toracală. Secțiunile tomografice, efectuate în regim angiografic și mediastinal MPR,VRT pun în evidență: prezența anomaliilor vasculare - inel vascular incomplete - arcul aortic drept cu artera subclavia stângă aberantă (traiect retroesofagian), ce cauzează stenozarea traheei în regiunea distală (9.7mm proximal bifurcației) până la 2.3mm pe distanța 3.9mm, artera subclavie stângă (d=4.3mm) - cu emergent de la arcul aortic.

**Concluzii.** Copilul cu malformație combinată bronhopulmonară și a vaselor magistrale pulmonare realizează simptome grave cu insuficiență respiratorie progresivă, infecție pulmonară recurentă severă și riscuri pentru un prognostic rezervat în lipsa unei abordări cardiocirurgicale precoce.

