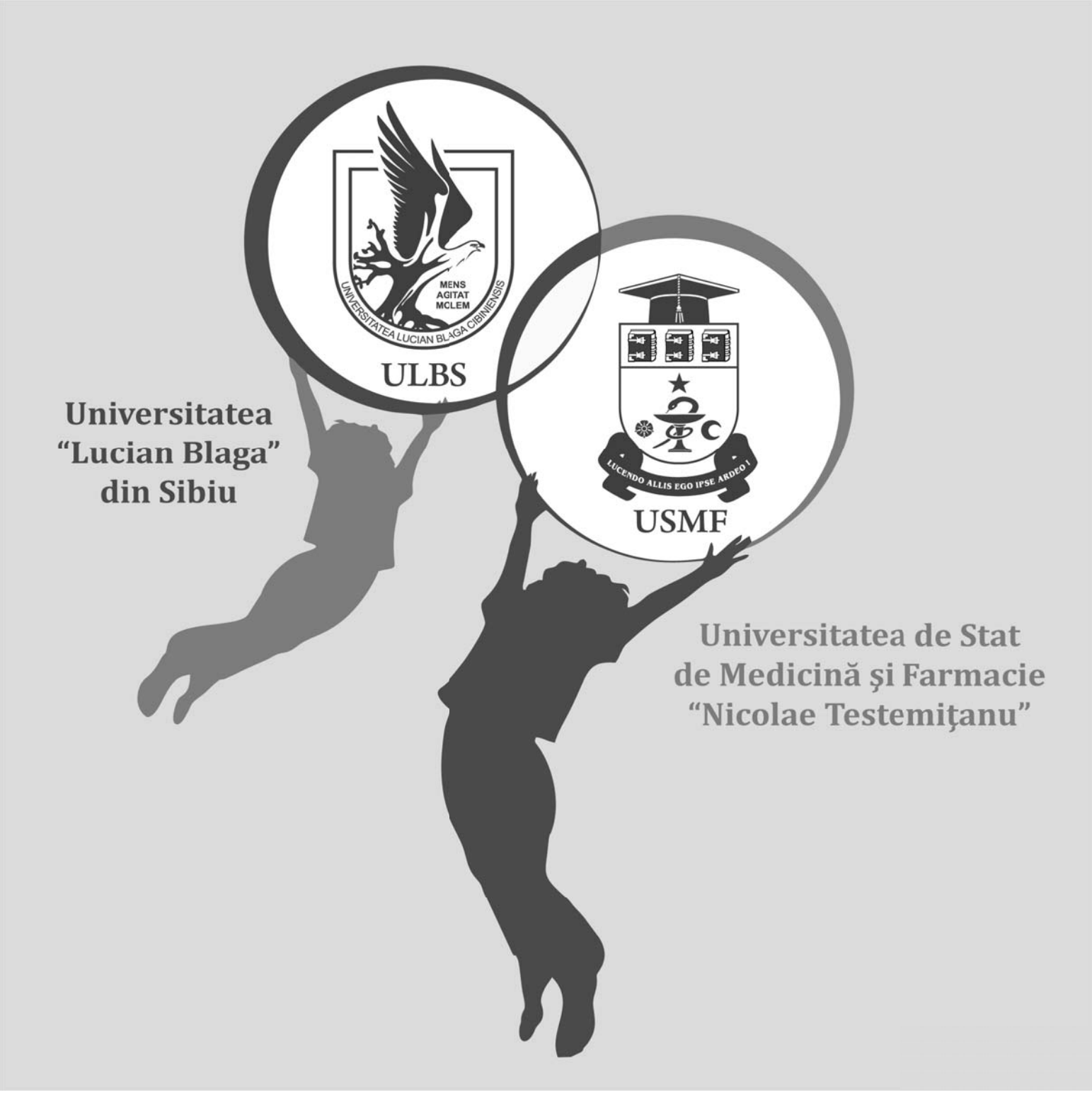
CONFERINȚĂ ȘTIINȚIFICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

„Tendințe actuale în domeniul pediatriei”



BIENALA CHIȘINĂU-SIBIU
7 aprilie 2017

BIENALA CHIŞINĂU-SIBIU
CONFERINȚĂ ŞTIINȚIFICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

„Tendințe actuale în domeniul pediatriei”

7 aprilie 2017

ORGANIZATORI:
1. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
2. Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu”
3. Facultatea de Medicină, Universitatea “Lucian Blaga”, Sibiu, România
4. IMSP Institutul Mamei şi Copilului
5. Societatea de Pediatrie din Republica Moldova

COMITETUL ORGANIZATORIC:
1. Preşedinte – Ruxanda Glavan, Ministru al Sănătății
2. Copreşedinți –
   - Ninel Revenco, profesor universitar, Director Cercetare, Inovare şi Transfer tehnologic, IMSP Institutul Mamei şi Copilului, Preşedintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
   - Mihai Leonida Neamțu, profesor universitar, Şef Clinică Pediatrie, Director al Spitalului Clinic de Pediatrie, Sibiu, România
   - Gheorghe Rojnoveanu, profesor universitar, Prorector pentru activitate ştiințifică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii Comitetului Organizatoric:
- Ina Palii, conferențiar universitar, Şef Clinică Pediatrie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului
- Adela Horodişteanu-Banuh, conferențiar cercetător, Laboratorul Ştiințific Pediatrie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului
- Dorina Savoschin, cercetător, Laboratorul Ştiințific Pediatrie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului
- Nelea Mătrăgună, conferențiar cercetător, Şef Secție Pediatrie 2, IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”
- Lilia Romanciuc, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Petru Martalog, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Svetlana Beneş, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Olga Cîrstea, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Oxana Turcu, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Olesea Nicu, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii Comitetului Ştiințific:
- Ion Mihu, profesor universitar, şef Secție Gastroenterologie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului
- Angela Ciuntu, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Igor Opalco, conferențiar cercetător, Laboratorul Ştiințific Obstetrică şi Ginecologie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului
- Svetlana Hadjiu, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Tatiana Raba, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Svetlana Cojocari, cercetător, Laboratorul Ştiințific Cardiologie pediatrică, IMSP Institutului de Cardiologie

SPONSORI: Nestle, Vinamex, Polpharma, Synevo.

INSTITUTUL MAMEI ŞI COPILULUI | ASOCIAȚIA DE MEDICINĂ PERINATALĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA | SOCIETATEA ŞTIINȚIFICO-PRACTICĂ A MEDICILOR PEDIATRI DIN REPUBLICA MOLDOVA

1 (73) ■ 2017

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ŞTIINȚIFICO-PRACTICĂ

UN FĂT FRUMOS ŞI SĂNĂTOS

Revistă ştiinţifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIŞINĂU **ISSN 1810-5289**

CUPRINS / CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenuşa, Iulia Rodoman 5
EVALUAREA ACTIVITĂȚII FIZICE A COPIILOR CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII

Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco 9
EFICIENȚA CLINICĂ ŞI PARACLINICĂ A TRATAMENTULUI CU TOCILIZUMAB LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Ciuntu Angela 12
NIVELUL MOLECULELOR DE SEMNALIZARE CELULARĂ ÎN URINĂ LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ

Corina Cazan, Mihai Leonida Neamțu, Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu 16
REFLUXUL GASTROESOFAGIAN LA COPIL – CRITERII DE DIAGNOSTIC ŞI PRINCIPII DE TERAPIE

Cornelia Calcîi, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu 22
EPILEPSIILE COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Elena Dolapciu 25
EVALUAREA DEZVOLTĂRII FIZICE LA ADOLESCENȚI

Elvira Iavorscaia, Olesea Nicu, Irina Taraneț, Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco 29
LIPOMUL MEDIASTINAL LA COPII: CONSIDERAȚII CLINICE ŞI DIAGNOSTICE PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC

Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu 32
MICROBIOTA INTESTINALĂ LA COPILUL EUTROFIC VERSUS COPILUL OBEZ

Florin Cenuşa, Viorelia Vioară, Rodica Selevestru, Liuba Neamțu, Petru Martalog, Adrian Rotari, Svetlana Şciuca 34
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIILOR ATIPICE LA COPII

ORIGINAL PAPAERS

Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenuşa, Iulia Rodoman
ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE

Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco
A CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Ciuntu Angela
THE LEVEL OF CELL SIGNALING MOLECULES IN THE URINE OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Corina Cazan, Mihai Leonida Neamțu, Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu
GASTROESOPHAGEAL REFLUX CHILD - DIAGNOSTIC CRITERIA AND PRINCIPLES OF THERAPY

Cornelia Calcîi, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu
EPILEPSY IN YOUNG CHILDREN: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Elena Dolapciu
PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN DURING PUBERTY

Elvira Iavorscaia, Olesea Nicu, Irina Taraneț, Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco
MEDIASTINAL LIPOMA IN CHILDREN: CLINICAL AND DIAGNOSTICS CONSIDERATIONS ON THE EDGE OF A CASE

Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu
THE GUT MICROBIOTA IN EUTROPHIC AND OBESE CHILDREN

Florin Cenuşa, Viorelia Vioară, Rodica Selevestru, Liuba Neamțu, Petru Martalog, Adrian Rotari, Svetlana Şciuca
THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF ATYPICAL PNEUMONIAS IN CHILDREN

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
ARITMIILE CARDIACE LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ŞI SEMNE FENOTIPICE DE DISPLAZIE A ŢESUTULUI CONJUNCTIV

38 **Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**
ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu
HIPOTIROIDISMUL TRANZITORIU (HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL PRIMAR TRANZITORIU)

42 **Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu**
TRANSIENT HYPOTHYROIDISM (TRANSITIONAL PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM)

Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Oana Popescu, Mihai Leonida Neamțu
MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ŞI ASPECTE TERAPEUTICE ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC LA COPII

48 **Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Oana Popescu, Mihai Leonida Neamțu**
MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ASPECTS IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON CHILDREN.

Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Eţco, Nadejda Lupuşor, Cornelia Călcîi, Nineli Revenco
DEREGLĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII NĂSCUŢI PREMATUR (SINTEZA DATELOR DIN LITERATURĂ)

50 **Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Eţco, Nadejda Lupuşor, Cornelia Călcîi, Nineli Revenco**
NEUROLOGICAL DISORDERS OF CHILDREN BORN PREMATURELY

Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu
ANTIOXIDANȚII (RESVERATROLUL) - POSIBILE TERAPII ADJUVANTE ÎN PROFILAXIA RECURENȚEI CONVULSIILOR FEBRILE

54 **Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu**
ANTIOXIDANTS (RESVERATROL) - POSSIBLE ADJUVANT THERAPY TO PREVENT RECURRENCE OF FEBRILE SEIZURES

Rodica Eremciuc, Olesea Grin, Ninel Revenco
PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI SAPHO LA COPII - CAZ CLINIC

60 **Rodica Eremciuc, Olesea Grin, Ninel Revenco**
SAPHO SYNDROME IN CHILDREN

Silvia Foca, Angela Cracea, Ninel Revenco
OSTEOCALCINA ŞI DEOXYPYRIDINOLINA: MARKERI AI METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

64 **Silvia Foca, Angela Cracea, Ninel Revenco**
OSTEOCALCIN AND DEOXYPYRIDINOLINE: MARKERS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupuşor, Nineli Revenco
EPILEPSIA LA COPILUL CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

67 **Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupuşor, Nineli Revenco**
EPILEPSY IN CHILDREN WITH PERINATAL BRAIN INJURY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Tatiana Raba
SINDROMUL HEPATORENAL LA COPII: PROBLEME DIAGNOSTICE ŞI TERAPEUTICE

76 **Tatiana Raba**
PEDIATRIC HEPATORENAL SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea şi clasificarea revistelor ştiinţifice", aprobat prin Hotărîrea comună a Consiliului Suprem pentru Ştiinţă şi Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Ştiinţe a Moldovei şi Consiliului Naţional pentru Acreditare şi Atestare **nr. 196 din 18.10.12,** Consiliul Suprem pentru Ştiinţă şi Dezvoltare Tehnologică al AŞM şi Consiliul Naţional pentru Acreditare şi Atestare **"Buletinul de Perinatologie"** s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board - G**LADUN Sergiu,** M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EŢCO Ludmila,** doctor habilitate in medical sciences, professor of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N. Testemiţanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernețchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moşin Veaceslav, Curteanu Ala, Mihu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauş Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Dondiuc Iurii, Siniţina Lilia, Străţilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhih Ghenadie (Russia); Stamatin Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporojan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Rusia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliev Gheorghe (Romania); Szabo Bela (Romania); Cernea Nicolae (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Şunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneţ Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Şifman Efim (Rusia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstaclis Aris (Greece); Nejole Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania), Vartanov Vladimir (Rusia).

Adresa redacţiei:
2032, Republica Moldova, Chişinău, str. Burebista, 93, bir. 207
Tel.: 022-52-19-35

Вестник перинатологии
Научно-практический журнал
Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiţie al Republicii Moldova a 03.06. 1998.
Certificat de înregistrare Nr. 48
Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic şi artistic C.C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
Chişinău, str. Alexandru cel Bun 111.

●

© Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenuşa, Iulia Rodoman

Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenuşa, Iulia Rodoman

EVALUAREA ACTIVITĂȚII FIZICE A COPIILOR CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII.

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)

Summary

ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE

Epilepsy is a medical and social problem, taking into account its high prevalence, potential chronic debut that occurs mostly in younger age groups (childhood, adolescence or young adulthood), characters that require numerous difficulties intentions to fit in social and family life for people marked by stigma. This situation limits their social activity reaching social inadequacy and isolation.

One of the worst consequences of epilepsy is stigma that affects the emotional state and health in general, the possibilities for self-employment, interpersonal relationships, etc.

Considering the importance of the problem and the obvious gaps in the researching of this phenomenon, we proposed complex survey, which was to assess the real extent of the indicators of children's with epilepsy life quality.

We have examined the physical activity of the children suffering from epilepsy, taking into account that physical activity is one of the components that determine the quality of life.

Our study reveals that 65 children (78.3%) with frequent seizures, and psychomotor retardation spend their physical activities mostly at home, another 18 children (21.7%) spend most of their physical activity at home have epilepsy without retardation. Children who suffer from epilepsy seizures within retardation 54 children (78.3%) spends the majority of physical activities outside the home, 15 children (21.7%) with frequent seizures, and psychomotor retardation also have the opportunity to spend physical activities outside the home.

Another important moment is to assese the correlation between antiepileptic treatment and physical and social activity. So 69 children who have physical and social activity outside the home - 62 children (89.9%) have treatment with Depakine, 4 children (5.8%) are treated with carbamazipine, 2 children (2.9%) are treated with clonazepam, 1 child (1.4%) is follows treatment with phenobarbital. From the group of 83 children who have their physical and social activities at home 29 children (34,9%) have treatment with carbamazipine, 26 children (31.3%) receive phenobarbitone, 22 children (26,5%) follow clonazepam, 6 children (7.3%) receive treatment with Depakine.

The complexity and quality of physical activity, behavior, cognitive skills and social activity in children depend on the etiology of epilepsy seizure frequency and presence of psychomotor retardation.

Резюме

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Эпилепсия до настоящего времени остаётся одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем в мире. Это обусловлено широкой распространённостью данного заболевания.

Проблема снижения качества жизни у детей, страдающих от эпилепсии освещена в большом количестве исследований.

Мы исследовали физическую активность детей, страдающих от эпилепсии, учитывая при этом, что физическая активность один из параметров, которые определяют качество жизни и социальную вовлечённость детей с диагнозом эпилепсии.

Наши исследования демонстрируют, что 65 детей (78,3%) с частыми приступами и задержкой психомоторного развития в основном всю физическую активность выполняют в домашних условиях, другие 18 детей (21,7%) у которых диагностирована эпилепсия с задержкой психомоторного развития проводят большую часть физической активности дома. Дети, страдающие от эпилептических припадков без задержки психомоторного развития - всего 54 (78.3%) - в основном занимаются вне дома, а 15 детей (21.7%) с частыми

приступами и задержкой психомоторного развития также имеют возможность проводить свою физическую активность вне дома.

Другой ключевой момент - это корреляция между противоэпилептическим лечением, физической и социальной активностью. Итак, из 69 детей, у которых физическая и социальная активность происходит вне дома: 62 ребёнка (89.9%) находятся на лечении депакином, 4 (5,8%) - принимают карбамазепин, 2 детей (2.9%) - клоназепам, 1 ребёнок (1.4%) - фенобарбитал. Из группы с 83 детьми, которые проводят свою физическую активность в доме: 29 детей (34,9%) принимают карбамазепин, 26 детей (31.3%) получают фенобарбитал, 22 ребёнка (26,5%) принимают клоназепам, 6 детей (7.3%) - депакин.

Таким образом, уровень и качество физической активности, поведения, когнитивных функции и социальной активности у детей зависит от этиологии и частоты эпилептических кризов, а также наличия задержки психомоторного развития.

Actualitatea temei. Epilepsia constituie o problemă medicală şi socială importantă, dată fiind prevalenţa sa generală relativ mare, potenţialul remarcabil de cronicizare şi debutul ce se produce în majoritatea cazurilor la vârste tinere (copilărie, adolescenţă, etapa de adult tânăr), caractere ce impun numeroase dificultăţi intenţiilor de încadrare normală a persoanelor marcate de acest stigmat în viaţa socială şi familială [Mbuba C.K., 2008.]. În societatea actuală cea mai mare parte a copiilor ce suferă de epilepsie sunt expuşi unei discriminări sociale contrar capacităţilor şi abilităţilor lor de muncă şi învăţătură. Această situaţie limitează activitatea lor socială ajungând la dezadaptare socială şi izolare[1,3,6,10]

Reducerea calităţii vieţei copiilor suferinzi de epilepsie este elucidată într-un mare număr de lucrări. Astfel, în opinia lui Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. (2002) una din cele mai grave consecinţe ale epilepsiei este stigmatizarea care afectează starea emoţională şi sănătatea în general, nivelul posibilităţilor de autoangajare, relaţiile interpersonale etc[4,5,7]. Evident, sentimentul de stigmatiyare se manifesta în adolescenţă. Mulţi pacienţi consideră stigmatizarea ca caracteristica definitorie, care are o influenţă semnificativă asupra formării personalităţii, stării de spirit, comportamentului, şi funcţiei cognitive a lor [McEwan M., Espie C., Metcalfe J. 2004].

Ţinînd cont de importanţa problemei şi lacunele evidente în cercetarea acestui fenomen, ne-am propus că efectuăm un complex de sondaje, prin care să evaluăm dimensiunile reale ale indicatorilor calităţii vieţii copiilor cu epilepsie.

Obiectivele studiului. Analiza caracterelor de ansambu şi evaluarea parametrilor principali ai calităţii vieţii copiilor ce suferă de epilepsie pentru a mări integrarea lor socială.

Material şi metode. Ne-am propus că realizăm un studiu asupra unor parametri ai calităţii vieţii copiilor suferinzi de epilepsie, obiectiv pentru care ne-am documentat din sursele statistice oficiale, din anuarele *Centrului* Naţional de Management în Sănătate, dar am recurs şi la culegere programată de informaţii prin intermediul unui chestionar adaptat spectrului de interese pe care le-am urmărit. Pentru realizarea scopului şi a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu de cohortă de tip descriptiv care a inclus 152 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 4-12 ani (4-6ani 79copii, 6-12 ani 61copii, >12 ani 12copii**)**. Copiii au prezentat epilepsie, de etiologie variată, fiind spitalizaţi în secţia de neuropsihiatrie şi epileptologie în perioada anilor 2014- 2016. Cu scop de apreciere a parametrilor calităţii vieţii a fost folosit chestionarul adaptat **" Quality of Life in Epilepsy**, prescurtat **QOLIE**, care permite aprecierea parametrilor care determină activitatea cotidiană a copiilor suferinzi de epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătăţii psihice, fizice, memoriei, starea mentală a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calităţii generale a vieţii, starea funcţională a pacientului, teama de atacuri , învăţătura, restricţii sociale).

Rezultate şi discuţii. Din cei 152 copii incluşi în studiu 56 (36,8%,) erau de sex feminin, 96 (63,2%) de sex masculin.

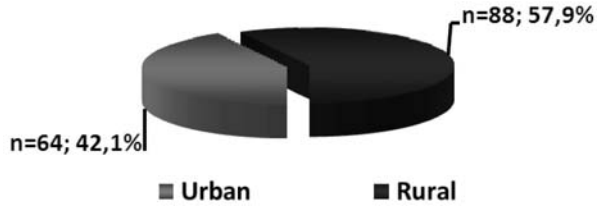


Fig. 1. Repartiţia pacienţilor investigaţi în funcţie de mediul de reşedinţă (%).

Din figura1. a cazurilor în funcţie de mediul de trai rezultă o distribuţie aproximativ omogenă. 88 copii (57,9%) proveneau din mediul rural şi 64 copii (42,19%) din urban.

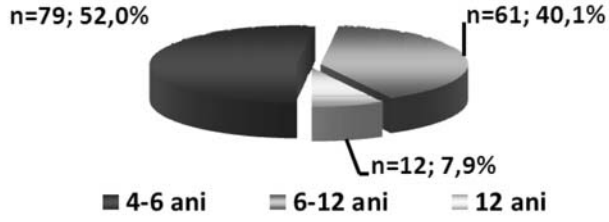


Fig. 2. Repartiţia pacienţilor investigaţi după vârsta lor la debutul maladiei(%).

Datele reprezentate în figura 2 reise că epilepsia a debutat mai frecvent la vârsta de până la 4-6 ani 52%, între 6 şi 12 ani s-a depistat la 40,1% cazuri, după vârsta de 12 ani în 7, 9% cazuri.

Crizele epileptice se pot corela cu anumite etiologii specifice copilului mic. În acest context, pe parcursul studiului nostru, am determinat cauzele cele mai frecvente, care s-au intricat la originea epilepsiilor dezvoltate de copiii din lotul studiat. Ele sunt prezentate în figura.3.

La 63 copii (41,45%) s-au dezvoltat fenomene epileptice în urma unor traumatisme craniocerebrale accidentale. Infecțiile intrarcraniene au definit etiologic epilepsiile a 32 copii (21,05%). Encefalopatia reziduală a determinat dezvoltarea epilepsiei la 20 copii (13.12%), iar la 11 copii (7,23%) s-a depistat prezența factorului ereditar (antecedente familiale de epilepsie la rude apropiate). La 26 (17,1%) copii boala fusese suscitată prin exercițiul asociat al mai multor factori etiologici.

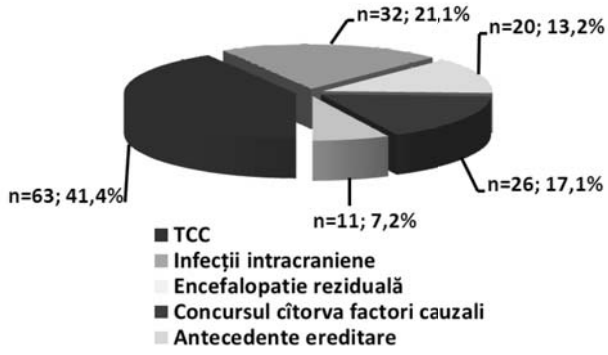


Fig.3. Cauzele epilepsiilor declanşate la copii (%).

În studiu dinamic am examinat variantele şi tipurile de crize epileptice, prin care au evoluat cei 152 de copii din lotul general de investigare. Datele relevate pe parcurs sunt prezentate în figura 4.

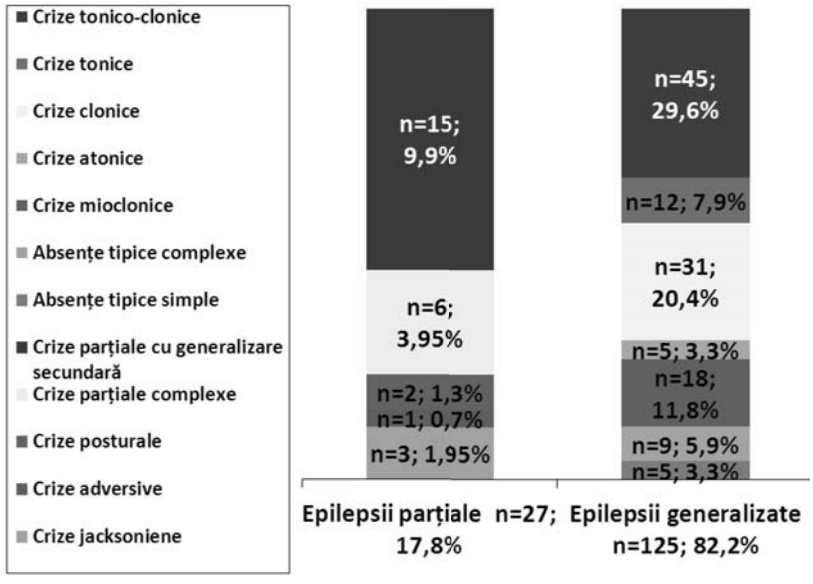


Fig. 4. Manifestările clinice ale epilepsiilor dezvoltate de copiii investigaţi.

Epilepsii generalizate au dezvoltat 125 copii (82,2%), în timp ce 27 (17,8%) au manifestat semne de epilepsii parțiale.

Epilepsiile generalizate mai frecvent au evoluat sub aspect de crize tonico- clonice motorii, care s-au înregistrat la 45 copii (29,6, %), de crize clonice 31 (20,39%), crize mioclonice au manifestat 18 (11,84%) copii, crize tonice la 12 copii (7,89%), crize atonice 5 (3,29%). Epilepsiile generalizate nemotorii la 14 copii (9,21%) s-au manifestat prin absențe tipice simple, la 5 (3,29 %) prin absențe tipice complexe 9 copii (5,92%).

Epilepsiile parțiale (focale) s-au atestat la 15 copii (9,87%), inclusiv crize parțiale secundar generalizate, crize parțiale complexe la 6 (3,95%) copii, crize parțiale simple motorii jacksoniene la 3 (1,97%) copii, crize posturale la 2(1,31%), prin crize adversive la 1 (0,66%) copil.

Datele obținute de noi confirmă relatările din literatura de specialitate, conform cărora la vârsta de copil epilepsiile generalizate evoluează mai frecvent cu accese de crize generalizate motorii tonico-clonice, tonice, atonice, mioclonice (retropulsive, propulsive, akinetice).

În studiu dinamic, am examinat activitatea fizică a copilului ce suferă de epilepsie, dat fiind faptul ca determinarea activității fizice este una din părțile componente ce determină calitatea vieții şi implicarea socială a lui.

Din diagrama 5 observăm că 65 copii (78,3%) cu crize epileptice frecvente şi retard psiho-motor, îşi desfăşoară activităţile fizice preponderent la domiciliu, la fel ca şi cei 18 copii (21,7%) cu epilepsie necomplicată de retard. Copiii ce suferă de epilepsii cu crize rare şi necomplicate de retard psihomotor în număr de 54 copii (78.3%) in marea lor majoritate işi petrec activităţile fizice în afara domiciliului, 15 copii (21,7%) cu crize epileptice frecvente şi retard psihomotor de asemenea au posibilitatea să şi petreacă activităţile fizice în afara domiciliului.

Epilepsia secundară encefalopatiei reziduale la 20 copii (24,1%) s-a atestat la copii ce îşi petrec activităţile fizice la domiciliu, 26 copii (31,3%) copii din grupul celor cu activitate fizică la domiciliu sufereau de epilepsie secundară provocată de câţiva factori cauzali, 18 copii (21,7%) de epilepsie secundară infecţiei intracraniene, 15 copii (18,1%) preyentau epilepsie secundară traumei craniocerebrale, 4 copii (4,8%) epilepsie idiopatică.

Din grupul copiilor cu activitate fizică în afara domiciliului cel mai frecvent s-a depistat epilepsia secundară traumei craniocerebrale 32 copii (46,4%), 18 copii (26,1%) sufereau de epilepsie secundară infecţiei intracraniene, 14 copii (20,3%) de epilepsie secundară provocată de factori cauzali multipli, 5 copii (7,2%) de epilepsie idiopatică.

Un moment important este stabilirea corelaţiei dintre tratamentul antiepileptic şi activităţile fizice şi sociale.

Din cei 69 copii care au o activitate fizică şi socială variată în afara domiciliului, 62 copii (89,9%) primesc tratament cu depakină, 4 copii (5,8%) se tratează cu carbamazipină, 2 copii (2,9%) cu clonazepam, 1copil (1,4%) urmează tratament cu fenobarbital. Din grupul celor 83 copii ce au o activitate fizică şi socială preponderent la domiciliu, 29 copii (34,9%) se tratează cu carbamazipină, 26 copii (31,3%) cu fenobarbital, 22 copii (26,5%) urmează clonazepam, 6 copii (7,3%) tratament cu depakină.

Concluzii

1. Complexitatea şi calitatea activităţii fizice, specificul comportamentului, nivelul abilităţilor cognitive şi al

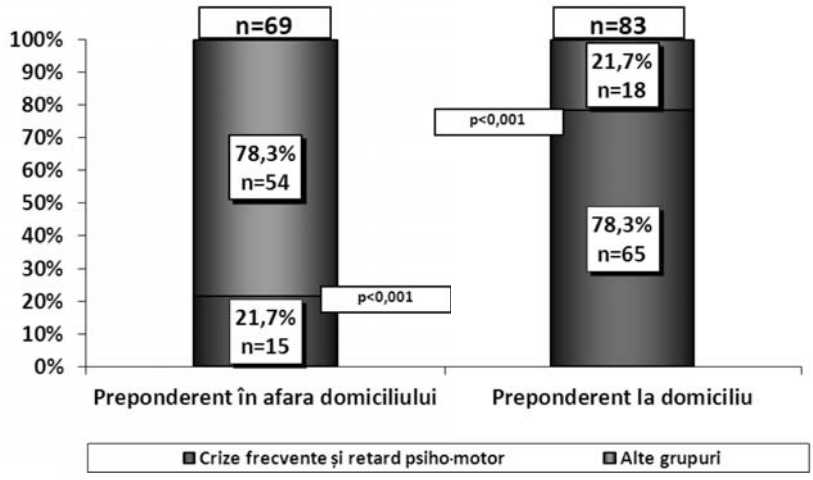


Fig. 5. Activitatea fizică a copiilor investigaţi (abs.,%).

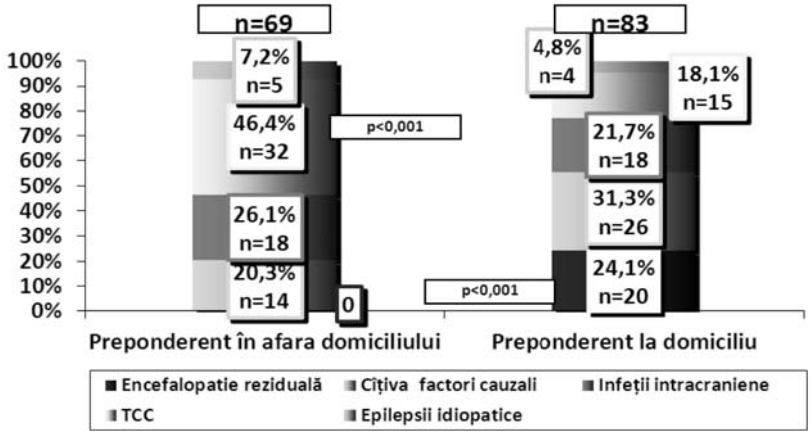


Fig. 6. Dependenţa activităţii fizice a copiilor cu epilepsiei de etilologia bolii (abs.,%).

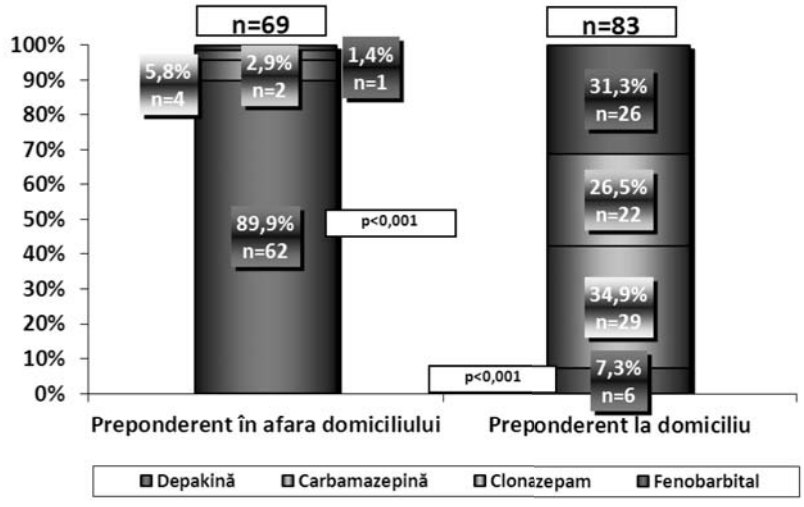


Fig. 7. Influenţa tratamentului antiepileptic asupra activităţii fizice şi sociale(abs.,%).

activităţii sociale la copil sunt dependente de etiologia epilepsiei, frecvenţa crizelor şi prezenţa retardului psihomotor.

Bibliografie

1. Annegers J.F. et al. Seizures after head trauma: A population study. In: Neurology, 1980, vol. 30, p. 683-689.

2. Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. Medico-social aspects of risk factors impairing quality of life in patients with epilepsy. // J. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. 2002. 102 (9): P. 45-9.;

3. Cansu A. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. In: Seizure, 2007, vol. 16, p. 338-344.

4. Dodrill C.B., Batzel L.W. Issues in quality of life assessment. In: Engel J., Pedley Jr T.A., ed. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers. – 1997. – P. 2227–2231.

5. Forsgren L., Beghi E., Oun A. The epidemiology of epilepsy in Europe. In: Eur. J Neurol. 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.

6. Gidal B. E, Pitterle M.E, Spencer N.W, Maly M.M. Relationship between Valproic Acid Dosage, Plasma Concentration and Clearance in Adult Monotherapy Patients with Epilepsy.// *J. Clin Pharm Ther*.1995, 20(4):215-9.

7. Gaitatzis A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: Epilepsia, 2004, vol. 45, p. 1613–1622.

8. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P.L., et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: Theoretical model for clinicians and researchers. Part I: The role of epilepsy and co-morbidity // Qual Life Res. – 2006. – Vol. 15, №7. – P. 1161–1171.

9. Mbuba C.K. et al. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. In: Epilepsia, 2008, vol. 49, p. 1491–1503.

10. McEwan M., Espie C., Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy // Seizure. – 2004. – Vol. 13, №1. – P. 3–14.

●

© Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco

Angela Cracea[1], Silvia Foca[1,2], Ninel Revenco[1,2]

EFICIENŢA CLINICĂ ŞI PARACLINICĂ A TRATAMENTULUI CU TOCILIZUMAB LA PACIENŢII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

[1]Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)

Summary

A CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Keywords: *juvenile idiopathic arthritis (JIA), number of painful joints, number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor, the global evaluation of disease by the patient, the sedimentation rate of the erythrocyte, C-reactive protein , Tocilizumab.*

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) as defined ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), is a persistent arthritis which begins before the age of 16 years and with duration 6 weeks without being able to determine a definite cause of disease. In this study we include 13 children with JIA who administrated Tocilizumab every 2 weeks. We appreciate the number of painful joints, the number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine paraclinical indices: general blood analyzes, C-reactive protein. The results of the study show that during the treatment with Tocilizumab at the children with systemic form of juvenile idiopathic arthritis decrease the number of painful and swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine that the indices of acute phase of inflammation, the sedimentation rate of the erythrocyte and C-reactive protein decrease during the treatment with Tocilizumab.

Резюме

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: *ювенильный идиопатический артрит, количество болезненных суставов, количество опухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, скорость оседания эритроцитов, С- реактивный белок.*

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по определению ИЛАР (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001), является стойким артритом, который появляется в возрасте до 16 лет и продолжительностью не менее 6 недель, без определения причины заболевания. В данное исследование было включено 13 детей с ЮИА, у которых определялось количество болезненных и припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, функциональный статус (CHAQ). Все дети были обследованы и лабораторно (общий анализ крови, С-реактивный белок) до, во время и после лечения. Дети получали Тоцилизумаб внутривенно каждые 2 недели в дозе 8 мг/кг детям с массой тела > 20 кг и 12 мг/кг тем с массой тела < 20 кг. В результате исследования выявлено, что во время лечения препаратом Тоцилизумаб у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, снизилось количество болезненных и припухших суставов, улучшилась глобальная оценка болезни врачом и пациентом, оценка качества жизни (CHAQ). Также было установлено, что все параметры острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок) снизились значительно во время лечения препаратом Тоцилизумаб.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), reprezintă o artrită persistentă ce debutează înaintea vârstei de 16 ani, durează cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză certă a bolii [1]. AJI este cea mai frecventă boală reumatică la copii, poate afecta semnificativ funcția articulară, rezulta cu deformări articulare, insuficiența creșterii şi persistența artritei active în viața de adult. Maladia se caracterizează prin sinovită cronică, prin deteriorarea cartilajului şi prin eroziuni osoase. Este o boală autoinflamatorie cu posibila anomalie congenitală a sistemului imun. Interacțiunile dintre macrofage, celulele T, celulele B şi fibroblaşti sunt importante în patogenia AJI. Aceste interacțiuni sunt facilitate de efectele citokinelor care induc producția altor citokine proinflamatorii [5]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfohistiocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF-α, IL-1β şi IL-6 [4]. La acțiunea unor factori, încă nedeterminați, are loc activarea aberantă a fagocitelor, monocitelor, a macrofagelor şi neutrofilelor cu eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6, IL-18 şi a proteinelor proinflamatorii S100, care concură la developarea inflamației sistemice [2, 3].

Tocilizumab este un medicament biologic aprobat în tratamentul AJI, forma sistemică şi poliarticulară hormondependentă. Preparatul reprezintă receptorul antagonist al IL-6. Tocilizumab se administrează o dată la 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, cu o durată de 60 min. Doza de Tocilizumab este ajustată în funcție de greutatea pacientului. La copiii cu o greutate > 20 kg doza este de 8 mg/kg, iar la cei cu o greutate < 20 kg ea este de 12 mg/kg. În timpul tratamentului cu Tocilizumab se monitorizează hemoleucograma, valorile transaminazelor, lipidelor serice. Tocilizumab poate fi administrat fie ca monoterapie, fie în asociere cu Metotrexat sau alte medicamente nonbiologice utilizate pentru tratamentul AJI, dar nu se administrează în asociere cu un alt medicament biologic [6].

Criteriile de includere a pacienților la tratamentul biologic sunt AJI forma sistemică, forma poliarticulară (seronegativă sau pozitivă), sacroileita activă.

Criteriile de excludere a pacienților din grupul de tratament biologic sunt infecțiile active, tuberculoza, septicemia, malignitățile, imunodeficiențele.

Scopul studiului. Determinarea eficienței clinice şi paraclinice a tratamentului cu Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică.

Material şi metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluşi 13 copii cu AJI: 8 fetițe şi 5 băieței. Vârsta pacienților la includere în studiu a constituit în medie 12 ani (minim – 2 ani, maxim – 17 ani). Durata bolii la includerea în studiu a fost în medie 6,25 ani (minim – 1 an, maxim – 12 ani). La includere, în timpul şi la finele studiului au fost determinați parametrii clinici şi paraclinici. Indicii clinici au fost: numărul articulațiilor dureroase şi tumefiate, evaluarea globală a bolii de către medic şi pacient. Pentru evaluarea deficitului funcțional s-a utilizat chestionarul de evaluare a dizabilității funcționale (CHAQ), propus de ACR. Scorul CHAQ a inclus 13 întrebări. La punctajul obținut la întrebările 1-10 se aplică coeficienți speciali, iar la indicele obținut se sumează punctajul de la întrebările 11-13. Indicii paraclinici analizați: hemoleucograma, indicii fazei acute a inflamației.

Rezultatele studiului. La includerea în studiul clinic s-au determinat următoarele modificări: numărul articulațiilor dureroase (NAD) a prezentat valori cuprinse între 3 şi 18 (valoarea medie – 10), numărul articulațiilor tumefiate (NAT) a demonstrat valori cuprinse între 3 şi 16 (valoarea medie – 10), evaluarea globală a bolii de către pacient şi de către medic (EGBP şi EGBM) au avut valori asemănătoare, în me-

die fiind 95 mm (minim – 80 mm, maxim – 100 mm). Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a prezentat valori cuprinse între 10 şi 20 (valoarea medie – 15,8).

Paraclinic, la includerea în studiu s-a determinat proces inflamator activ: valorile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) au fost până la 65 mm/h (valoarea medie – 41mm/h), iar indicii proteinei C-reactive (PCR) s-au încadrat între 24 IU/ml şi 192 IU/ml (valoarea medie – 85,7 IU/ml).

De menționat că după prima cură s-a constatat o ameliorare atât clinică, cât şi paraclinică la toți copiii cu AJI, menținându-se până la finele studiului.

Astfel, NAD s-a micşorat de la 10 până la 1,5, în timp ce NAT a scăzut de la 10 până la 0. Aceleaşi tendințe a înregistrat şi scorul CHAQ, atingând valori de la 15,8 la 8,5 (fig. 1).

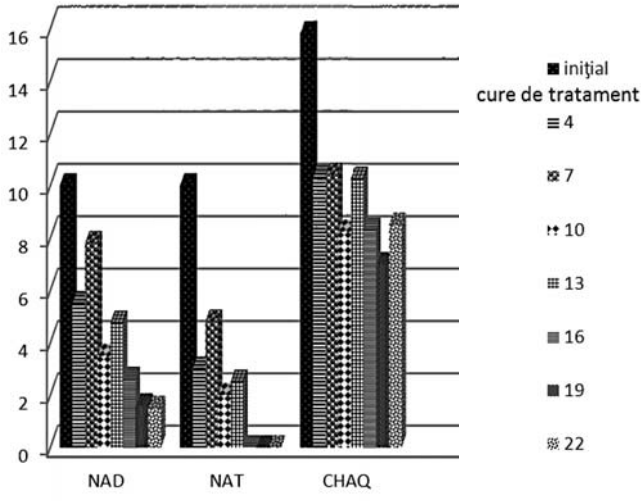


Fig. 1. Dinamica valorilor NAD, NAT şi CHAQ pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab valorile EGBP şi EGBM s-au micşorat de la 95 mm până la 35 mm (fig. 2).

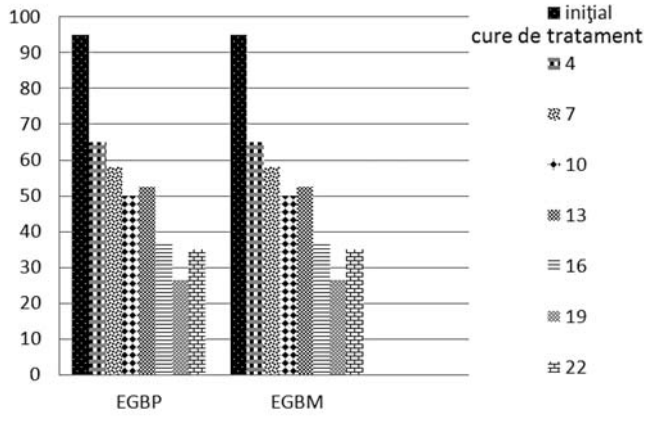


Fig. 2. Dinamica valorilor EGBP şi EGBM pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Procesul inflamator paraclinic s-a ameliorat vădit pe parcursul tratamentului, astfel că valorile VSH s-au micşorat de la 41 mm/h până la 4,5 mm/h (fig. 3).

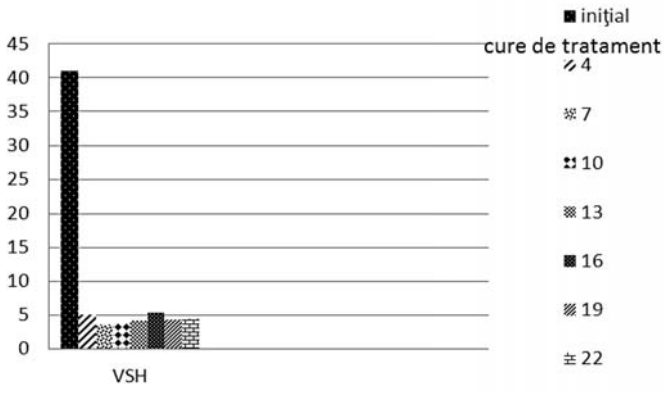


Fig. 3. Dinamica valorilor VSH pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Valorile proteinei C-reactive de asemenea au înregistrat ameliorări vădite, reducându-se de la 85,7 IU/ml până la negativ (fig. 4).

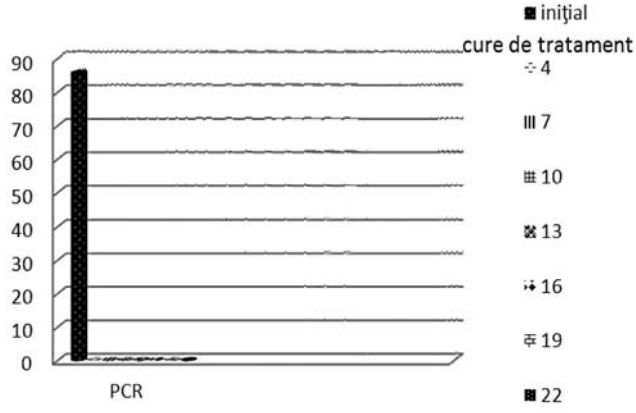


Fig. 4. Dinamica valorilor PCR pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Discuții. Artrita juvenilă idiopatică este una din afecțiunile severe, care compromit grav capacitatea funcțională, până la handicap fizic, prin leziuni osteoarticulare, determină mortalitate prematură prin afecțiuni sistemice şi care au un impact medical, social şi economic major. Până în prezent, în AJI persistă mai multe aspecte patogenetice tenebre sau insuficient elucidate.

Într-un studiu, care a cuprins 112 copii şi adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică, care nu avuseseră un răspuns adecvat la tratamentul cu AINS şi cu corticosteroizi sistemici, a fost comparat Tocilizumab administrat prin perfuzie cu placebo. În acest studiu, 85% (64 din 75) din pacienții tratați cu Tocilizumab au răspuns la tratament şi nu au mai făcut febră după trei luni, în comparație cu 24% (9 din 37) din pacienții care au primit placebo [7].

Echipa de cercetători de la Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa", Iaşi, a raportat 4 pacienţi cu AJI care au urmat tratament cu Tocilizumab. Evaluarea eficacităţii tratamentului a fost obiectivată de un răspuns ACR Pedi 50 la 3 luni după luarea acestui medicament. La 6 luni de la iniţierea terapiei biologice, pacienţii au prezentat un răspuns ACR Pedi 70, iar la 9 luni un răspuns ACR Pedi 90 [8].

Concluzii

1. Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma sistemică s-a determinat ameliorare clinică vădită prin scăderea numărului articulaţiilor dureroase şi tumefiate, evaluării globale a bolii de către pacient şi medic şi a scorului CHAQ.

2. Indicii paraclinici au înregistrat scăderea procesului activ inflamator în urma tratamentului cu Tocilizumab.

Bibliografie

1. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology., 2002. vol. 41. p. 1183-1189.

2. Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S. Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. Curr. Pharm. Des., 2004. vol. 10. nr. 2. p. 213-221.

3. Lin C. F., Lei H. I., Shian A. L. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein-1 via production of nitric oxide. J. Immunol., 2002. vol. 169. nr. 2. p. 657-664.

4. Kenny T. P., Shu S. A., Moritoki Y. Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. J Med Food., 2009. vol. 12. nr. 1. p. 1-7.

5. Hahn Y. S., Kim J. G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr., 2010. vol. 53. nr. 11. p. 921-930.

6. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. www.rheumatology.org

7. European Medicines Agency, 2016. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports

8. Moraru E., Chiran D. Contribuţii la terapia cu agenţi biologici în artrita juvenilă. Rezumatul tezei de doctorat. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa", Iaşi. 2014. 28 p.

●

© Ciuntu Angela

Ciuntu Angela

NIVELUL MOLECULELOR DE SEMNALIZARE CELULARĂ ÎN URINĂ LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco),
IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)

Summary

THE LEVEL OF CELL SIGNALING MOLECULES IN THE URINE OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Study included 60 children with primary glomerulonephritis, including 25 children with nephritic syndrome, 20 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and 15 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) examined at different clinical and evolutionary stages of the disease. The control group constituted 20 basicaly healthy children. The results of current study showed high levels of cell signaling molecules (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) during clinical manifestations, that constitute a significant moment due to their major role in immunopathogenesis mechanism of proteinuria in SN. Determination of urinary concentrations of signaling molecules may be useful as a predictive non-invasive method used for the estimation of disease activity and monitoring of disease progression in children with different types of glomerulonephritis and for developing effective and differentiated therapeutic strategies in these patients.

Резюме

УРОВЕНЬ КЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В МОЧЕ ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

В исследование были включены 60 детей с первичным гломерулонефритом (ГН), в том числе, 25 детей с нефритическим синдромом, 20 детей с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) и 15 детей с стероид резистентным нефротическим синдромом (СРНС), исследованных на различных клинико-эволютивных стадиях развития заболевания. Контрольная группа составила 20 практически здоровых детей. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня всех изученных клеточных сигнальных молекул (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) в периоде клинических проявлений заболевания играющий важную роль в механизме иммунопатогенеза протеинурии при НС. Определение мочевых концентраций клеточных сигнальных молекул может быть полезным в качестве неинвазивного метода оценки активности заболевания и контроля за развитием заболевания у детей с различными вариантами ГН, а также для разработки эффективных дифференцированных терапевтических стратегий у этих пациентов.

Cuvinte-cheie: glomerulonefrită, molecule de semnalizare celulară, biomarcheri, citokine, copii.

Introducere. Sindromul nefrotic idiopatic (SNI) este o boală multifactorială, caracterizată prin proteinurie, hipoalbuminemie, edem şi hiperlipidemie [8]. Pierderea urinară masivă a proteinelor serice poate provoca o stare de hipercoagulabilitate, dereglări de fluide, dezechilibre electrolitice şi susceptibilitatea la infecţii [10]. Rolul sistemului imunitar în SNI a fost demonstrat în studii clinice şi experimentale [11]. Unele studii au arătat o asociere între diferite citokine şi proteinurie, şi au declarat că factorii de permeabilitate glomerulară pot fi responsabili pentru instalarea sindromului nefrotic (SN) la pacienţi sau în modelele pe animale. Prin urmare, creşterea nivelului citokinelor IL-1, IL-12 şi factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), prezintă importanţă în iniţierea şi recurenţa SN [1].

IL-1β joacă un rol important în inflamaţia acută, este sintetizată, în principal, de macrofagele activate (stimulate antigenic), de limfocitele B şi celulele NK (natural killer), acţionează nu numai asupra progresării glomerulonefritei, stimulând sinteza moleculelor de adeziune celulară (ICAM-1), dar participă şi la formarea fibrozei interstiţiului renal [3]. IL-1β poate stimula creşterea sintezei eicosanoizilor. Acestea pot trece prin celulele endoteliale, afectând podocitele încărcate negativ, care de obicei previn trecerea albuminei, determinând astfel neutralizarea lor şi, respectiv, proteinuria. IL-6 determină atât inflamaţiile acute, cât şi cele cronice. Este sintetizată de celulele endoteliale şi mezangiale ca răspuns la o varietate de agonişti: Ag, mitogene, endotoxine, IL-1, TNF-α [2]. IL-8, cunoscut de asemenea sub numele de factor chemotactic neutrofil, induce o serie de răspunsuri fiziologice necesare pentru migraţie şi fagocitoză, cum ar fi creşterea intracelulară de Ca^{2+}, exocitoza (de exemplu, eliberarea de histamină) şi explozia respiratorie şi, de asemenea este un promotor puternic al angiogenezei [4].

Factorul de necroză tumorală α (TNF-α) este o citokină pleiotropă cu proprietăţi proinflamatorii şi imunoreglatoare în maladiile renale. În rinichii normali, TNF-α de obicei nu a fost detectat. Cu toate acestea, expresia TNF-α a fost demonstrată în celulele endoteliale, mezangiale şi epiteliale glomerulare precum şi în celulele tubulare după stimulare în timpul inflamaţiei, fapt documentat în studii *in vitro* şi *in vivo*[9].

Lipsesc informaţii complexe privind modificările acestor citokine în variantele clinico-evolutive ale glomerulonefritei (GN).

Scopul studiului constă în evaluarea concentraţiei de molecule de semnalizare celulară la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material şi metode. Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei şi Copilului (IM şi C) şi în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemiţanu" pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemiţanu" (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 60 copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 25 copii cu sindromul nefritic, 20 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) şi 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR). Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoşi.

Diagnosticul GN s-a bazat pe criteriile clinico-paraclinice şi explorări biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezenţa edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportului proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) şi hipoalbuminemiei (<2,5 g/dl)[7].

Metoda de cuantificare a citokinelor, s-a efectuat prin procedeul ELISA-sandwich. Pentru aprecierea diferenţei semnificative dintre indicii studiaţi ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [±m]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „*U* Mann-Whitney" şi pragul de semnificaţie p<0,05 (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate. Vârsta medie a pacienţilor cu glomerulonefrită acută (GNA) sindrom nefritic a constituit 9,1±0,36 ani, a celor cu GNA sindrom nefrotic 6,52±0,66 ani. Evaluarea clinică a pacienţilor cu GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice a

semnalat prezența edemelor de diferit grad localizate pe față, abdomen, gambe, sindrom algic abdominal, hipertensiunea arterială crescută, urina de culoarea „spălăturii de carne”, oligoanurie, vomă, febră 38º pe parcursul a 3-4 zile. Manifestările clinice la copiii cu SN în perioada debutului maladiei au fost determinate de edeme generalizate, până la anasarcă, hipoproteinemie până la 53,30±1,27 g/l, hiperlipidemie până la 9,20±1,13 g/l, proteinurie până la 5,5±0,66 g/l .

Luând în considerare multiplele informații de specialitate cu privire la rolul moleculelor de semnalizare celulară în patogenia GN, în cadrul studiului actual am evaluat modificările concentrației citokinelor proinflamatorii: interleukina 1β (IL-1β), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factorul necrozei tumorale α (TNF-α) la diferite etape clinic-evolutive ale maladiei.

Datele despre nivelul moleculelor de semnalizare celulară în urină la copiii cu glomerulonefrită sunt redate în tabelul 1. La pacienții cu GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-1β în urină a crescut de 1,4 ori (până la 15,9±5,93 pg/mM creatinină), față de grupul de control (11,4±0,45 pg/mM creatinină), normalizându-se practic în perioada de remisiune. Totodată, s-au înregistrat valori medii mai mari ale concentrației IL-1β în urină la pacienții cu SNSR comparativ cu SNSS. În perioada remisiunii în GNA sindrom nefritic nivelul IL-1β în urină practic a atins valorile de control. Nivelul crescut de IL-1β determinat în studiu este semnificativ prin rolul său major în mecanismul imunopatogenic al proteinuriei.

Datele expuse în tabelul 1arată că în GNA sindrom nefritic, în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-6 în urină a crescut de 2,1 ori (până la 19,6±1,04 pg/mM creatinină), comparativ cu valorile de control (9,5±0,41 pg/mM creatinină). De notat că pacienții cu SNSR au prezentat valori medii ale IL-6 în urină mult mai mari, comparativ cu cei cu SNSS. Astfel, nivelul IL-6 în urină a crescut de 4,2 ori (până la 39,7±2,20 pg/mM creatinină) în SNSR, perioada de debut, pe când în SNSS a crescut de 3 ori (până la 28,7±1,51 pg/mM creatinină), față de 9,5±0,41 pg/mM creatinină în grupul de control. În perioada remisiunii nivelul IL-6 în urină practic se normalizează în GNA sindrom nefritic, dar se majorează de 6,4 ori în SNSS.

Tabelul 1.

Nivelul interleukinelor urinare la copiii cu glomerulonefrită (pg/mM creatinină)

Loturile de studiu	IL-1β		IL-6	
	acutizare	remisie	acutizare	remisie
GNA sindrom nefritic	15,9±5,93	13,8±1,60 p_1>0,5	19,6±1,04***	12,78±1,12* p_1<0,05
GNA sindrom nefrotic SS	21,9±1,57***	15,3±0,84** p_1<0,01	28,7±1,51***	60,4±2,87*** p_1<0,001
GNA sindrom nefrotic SR	31,64±2,94*** p_2>0,05	-	39,7±2,20*** p_2<0,01	-
Grupul de control	11,4±0,45		9,5±0,41	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001, p_1–autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare, p_2–autenticitatea la compararea sindromului nefrotic SS cu sindromul nefrotic SR.

Tabelul 2.

Nivelul interleukinelor urinare la copiii cu glomerulonefrită (pg/mM creatinină)

Loturile de studiu	IL-8		TNF-α	
	acutizare	remisie	acutizare	remisie
GNA sindrom nefritic	38,1±4,73	28,3±5,02 p_1<0,5	52,4±3,77***	33,4±4,39 p_1<0,01
GNA sindrom nefrotic SS	130,7±14,28***	86,0±8,94*** p_1<0,05	95,8±9,85***	59,9±7,37*** p_2<0,05
GNA sindrom nefrotic SR	267,3±21,87*** p_2<0,001	-	135,2±7,83*** p_2<0,01	82,3±10,34 p_1<0,01
Grupul de control	28,1±3,71		33,3±2,91	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001, p_1–autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare, p_2–autenticitatea la compararea sindromului nefrotic SS cu sindromul nefrotic SR.

Rezultatele evaluării concentrației IL-8 în urină la copiii cu GN sunt prezentate în tabelul 2. S-a constatat că în GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-8 în urină s-a majorat cu 36%,

dar aceste modificări s-au dovedit a fi fără relevanță statistică (p>0,05). Totodată, în SNSR, perioada de debut s-a înregistrat un nivel crescut al IL-8 în urină ce depăşea de 9,5 ori, iar în SNSS – de 4,6 ori valorile de control. În perioada remisiunii nivelul IL-8 în urină rămâne majorat în toate variantele clinice ale GN, comparativ cu grupul de control.

Din datele tabelului 2 rezultă că TNF-α în urină creşte în toate loturile de pacienți. Nivelul TNF- α în urină a crescut mai pronunțat în SNSR perioada de debut, comparativ cu SNSS, iar în perioada remisiunii nivelul TNF-α în urină, deşi scade uşor, rămâne la valori majorate în aceste grupuri de pacienți. Astfel, în studiul de față s-au determinat niveluri crescute ale moleculelor de semnalizare celulară – interleukinelor, moment semnificativ prin rolul lor major în mecanismul imunopatogenic al proteinuriei în SN.

Discuții. Rezultatele studiului nostru relevă importanța clinico-diagnostică a determinării concentrației moleculelor de semnalizare celulară în urină pentru depistarea precoce a afectării renale la copiii cu GN, notând o creştere semnificativă a concentrațiilor urinare ale acestora. Un important efect al creşterii IL-1β în asociere cu IL-6 este creşterea numărului leucocitelor provenite din două surse: măduva osoasă şi leucocitele solitare ataşate către celulele endoteliale. Valorile crescute ale numărului de leucocite poate indica că infiltrația monocitelor şi macrofagelor este potențiala sursă majoră a citokinelor inflamatorii, în special IL-1β, IL-6, mai rar decât celulele glomerulare rezidente.

Expresii semnificativ crescute ale TNF-α au fost depistate în specimentele din biopsiile renale, iar concentrațiile ridicate ale acestei citokine au fost demonstrate în serurile şi în urina pacienților cu diferite tipuri de GN. În modele experimentale de nefrită nefrotoxică, administrarea exogenă a TNF-α a contribuit la exacerbarea injuriei glomerulare [5]. TNF-α stimulează eliberarea unor mediatori inflamatori, incluzând interleukina-1-β (IL-1β), proteina chemoatractantă monocitară (MCP-1) şi factorul de creştere tumorală TNF- β (TGF-β), principalii factori de reglementare ai sintezei de colagen[12].

Expresia IL-6 în urină şi țesuturile renale a fost corelată cu proteinuria în SNSM la animale. De asemenea, nivelurile serice de IL-8 au fost mai mari în faza inițială a SN comparativ cu faza de remisiune la copiii cu SNSS, iar concentrațiile urinare ale IL-8 au fost corelate cu proteinuria la copii cu SN[6,13].

Concluzii. Determinarea concentrațiilor urinare ale moleculelor de semnalizare celulară poate fi utilă ca o metodă noninvazivă predictivă pentru estimarea activității maladiei şi monitorizarea evoluției bolii la copiii cu diferite variante ale GN, precum şi pentru elaborarea unor strategii terapeutice eficiente şi, eventual, diferențiate la aceşti pacienți.

Bibliografie

1. **Ana Cristina Simões e Silva, André Barreto Pereira, Mauro Martins Teixeira.** Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases. In: Disease Markers, 2014, Article ID 278715, p.9.
2. **Braun GS., Nagayama Y., Maruta Y et al.** IL-6 Trans-Signaling Drives Murine Crescentic GN. J Am Soc Nephrol. 2016;27(1):132-42.
3. **Charles L. Edelstein.** Biomarkers of Kidney Disease, Chapter 10 – Biomarkers in Glomerular Disease, 2011, p.367–383.
4. **Charo I.F., Ransohoff R.M.** Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. In: New England Journal of Medicine, 2006; 354 (6):610–621.
5. **Ernandez T., Mayadas T.N.** Immunoregulatory role of TNFalpha in inflammatory kidney diseases. In: Kidney Int., 2009;76(3), p.262-76.
6. **Kanai T., Yamagata T., Momoi MY.** Macrophage inflammatory protein-1beta and interleukin-8 associated with idiopathic steroidsensitive nephrotic syndrome. Pediatr Int. 2009;51:443–447.
7. **Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis., Kidney Int Suppl. 2012;2:139–274.
8. **Seong Heon Kim., Se Jin Park., Kyoung Hee Han et al.** Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. Korean J Pediatr., 2016; 59(5): 205–211.
9. **Oh J., Kemper MJ.** Minimal change (steroid sensitive) nephrotic syndrome in children: new aspects on pathogenesis and treatment. Minerva Pediatr. 2012;64:197–204.
10. **Park SJ., Shin JI.** Complications of nephrotic syndrome. Korean J Pediatr., 2011;54:322–328.
11. **Pereira Wde F., Brito-Melo GE., Guimarães FT et al**. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. Inflamm Res., 2014;63:1–12.
12. **Raveh D., Shemesh O., Ashkenazi YJ et al.** Tumor necrosis factor-a blocking agent as a treatment for nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol., 2004;19:1281-1284.
13. **Souto MF., Teixeira AL., Russo RC et al.** Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. Pediatr Res. 2008;64:637–642.

Corina Cazan[1,2], Mihai Leonida Neamțu[1,2], Luminița Dobrotă[1,2], Bogdan Neamțu[1,2]

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN LA COPIL – CRITERII DE DIAGNOSTIC ŞI PRINCIPII DE TERAPIE

[1]Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină
[2]CEFORATEN – Clinica Pediatrie Sibiu, România

Summary

GASTROESOPHAGEAL REFLUX CHILD - DIAGNOSTIC CRITERIA AND PRINCIPLES OF THERAPY

Keywords: gastroesophageal reflux, diagnostic, clinical practice recommendations.

Gastroesophageal reflux is defined as the passage of stomach contents into the esophagus with or without accompanied regurgitation and vomiting. The distinction between this physiologic gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease (GERD) in infancy and childhood is determined by the number and severity of reflux episodes and most importantly by the presence of reflux-related complications, including failure to thrive, erosive esophagitis, esophageal stricture and chronic respiratory disease.The causes and risk factors for gastroesophageal reflux in children are frequently multifactorial.Children who are at high risk of having GERD are those who are neurologically impaired. The diagnoses of gastroesophageal reflux and GERD are based primarily on the history and physical examination. Diagnostic tests, such pH monitoring, endoscopy, radiologic studies, multiple intraluminal impedanceare reserved for atypical symptoms, warning signs, complications, to exclude other diagnoses or treatment failure.Non-invasive diagnostic methods include electrogastrographic and ultrasonographic quantification techniques. Non-pharmacological therapy in infants include body position changes, lower-volume feedings, thickening agents and antiregurgitant formula. Lifestyle changes to treat reflux in children and adolescents include sleeping position changes, avoiding smoking, alcohol and late evening meals. Histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors are the principal medical therapies for GERD. Surgical treatment should be considered only when medical therapy is unsuccessful.In light of the new developments, the aim of this article was to discuss the epidemiology, pathogenesis, clinical features, current diagnosis, therapeutic strategy and clinical practice recommendations in the gastroesophageal reflux disease in children.

Rezumat

Cuvinte cheie: reflux gastroesofagian, diagnostic, recomandări de practică clinică.

Refluxul gastroesofagian este definit ca pasajul involuntar al conținutului gastric în esofag acompaniat sau nu de regurgitație şi vărsături. Distincția între refluxul gastroesofagian fiziologic şi boala de reflux gastroesofagian la sugar şi copil este determinată de numărul şi severitatea episoadelor de reflux şi mai important de prezența complicațiilor legate de reflux care includ creştere inadecvată, esofagita erozivă, stenoza esofagiană şi manifestări respiratorii recurente. Cauzele şi implicarea factorilor de risc în refluxul gastroesofagian la copil sunt frecvent multifactoriali. Pacienții cu afecțiuni neurologice au risc major pentru reflux gastroesofagian. Diagnosticul în boala de reflux gastroesofagian este bazat prioritar pe simptomatologie şi datele examenului clinic. Testele de diagnostic, pH-metrie, impedanța intraluminală, endoscopie, studii de imagistică, sunt rezervate cazurilor cu simptomatologie atipică, semne de alarmă, complicații, lipsa răspunsului la terapie şi excluderea altor diagnostice. Metodele neinvazive de diagnostic includ tehnici de electrogastrografie şi ultrasonografie. Măsurile nonfarmacologice la sugar includ terapia posturală, volum redus pe masă şi formula cu agenți de îngroşare. Modificarea stilului de viață este măsura de primă intenție la copil şi adolescent. Terapia farmacologică de primă linie recomandă antagonişti de receptori H2 şi inhibitori de pompă de protoni. Intervenția chirurgicală este rezervată cazurilor cu eşec la terapia farmacologică. În relație cu cele mai recente referințe bibliografice, articolul prezintă date de epidemiologie, etiopatogenie, date clinice, metode de diagnostic, strategie terapeutică şi recomandări de practică clinic medicală în boala de reflux gastroesofagian la copil.

Refluxul gastroesofagian (RGE) este definit ca pasajul involuntar al conținutului gastric în esofag, frecvent la nivelul esofagului distal. Regurgitația este pasajul conținutului gastric la nivel oro-faringean. (12)

Epidemiologie. Refluxul gastroesofagian, ca eveniment comun fiziologic, survine la sugar sănătos cu incidență maximă în intervalul de vârstă 1-4 luni. În prima săptămână de viață până la 85% dintre sugari prezintă reflux şi regurgitații, iar la vârsta de 3-4 luni

incidența este de 60-70% cu reducere progresivă în relație cu poziția verticală şi introducerea alimentelor solide. La vârsta de 12-14 luni un procent de 5% continuă să prezinte episoade de regurgitații. Remisia spontană survine până la vârsta de 18 luni. Persistența simptomelor după vârsta de 18 luni sugerează reflux gastroesofagian cronic cu risc crescut pe termen lung şi dificultăți de alimentare [10,11]. **Distincția între refluxul gastroesofagian fiziologic şi refluxul patologic** la vârsta de sugar şi copil nu are ca element esențial numărul şi severitatea episoadelor de reflux, ci decisive pentru diagnostic sunt complicațiile legate de reflux care includ falimentul creşterii, esofagita erozivă, stricturi esofagiene şi afecțiunile respiratorii cronice. **Clasificarea acceptată pentru refluxul gastroesofagian include: 1. Refluxul gastroesofagian fiziologic sau funcțional** în absența factorilor predispozanți la la sugari cu dezvoltare şi creştere ponderală în parametrii normali pentru vârstă; **2. Boala de reflux gastroesofagian** definită prin raportarea complicațiilor care necesită evaluare diagnostică şi aplicarea terapiei; **3. Refluxul gastroesofagian secundar** cu referire la condiții care predispun la reflux exemplificate prin astmul bronşic, afecțiune indusă sau exacerbată de reflux. **Cauzele şi factorii de risc pentru reflux gastroesofagian** la sugar şi copil sunt cu implicare multifactorială. Factorii anatomici care predispun la reflux gastroesofagian sunt: unghiul His, descris de esofag şi axa stomacului, obtuz la nou-născut, descreşte la sugar, este parte a mecanismului antireflux; hernia hiatală determină ascensiunea sfincterului esofagian inferior (SEI) în cavitatea toracică unde presiunea scăzută intratoracică facilitează refluxul; rezistența la evacuarea gastrică (gastropareza, stenoza pilorică) creşte presiunea intragastrică care induce reflux gastroesofagian. Alți factori care predispun la reflux gastroesofagian: relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior, alimentația fluidă şi creşterea volumului intragastric, poziția în decubit dorsal, evacuarea gastrică întârziată şi reducerea efectului de clearance pentru refluatul acid la nivelul esofagului, afecțiuni neurologice (sindroame ereditare, genetice, sindrom Down, paralizia cerebrală, tetrapareza spastică, distrofia musculară, epilepsie, autism) cu prevalența crescută a refluxului la pacienți cu dizabilități şi retard de dezvoltare, creşterea presiunii intraabdominale cu laxitatea sfincterului esofagian inferior, obezitatea ca factor de risc major, dismotilitatea antrală şi evacuarea gastrică întârziată de cauză funcțională, alimente cu potențial alergenic, obiceiuri alimentare (cantitate crescută pe masă, mese nocturne, poziție în decubit dorsal postprandial), medicamente (benzodiazepine, teofilina, metilxanthine, antihistaminice) care reduc tonusul sfincterului esofagian inferior, consum de alcool, nicotină [10].

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), consecință a persistenței refluxului, este definită prin prezența simptomatologiei şi a complicațiilor care includ esofagita de reflux cu stenoza esofagiană, metaplazia esofagiană Barrett şi adenocarcinomul. Ultimele entități sunt rar descrise la vârsta pediatrică, dar sunt raportate la grupa de risc – pacienți cu suferință neurologică, atrezie de esofag cu intervenție chirurgicală şi boala de reflux cronică recidivantă [3].

Factorii cu potențial de risc acceptați şi documentat implicați în producerea bolii de reflux gastro-esofagian: compoziția materialului refluat în acid gastric, pepsină, enzime pancreatice şi bilă; anomalii anatomice structurale ale joncțiunii gastro-esofagiene - hernia hiatală; relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior; incompetența mecanismelor antireflux şi depăşirea mecanismelor de apărare mucosală care determină expunerea prelungită la refluat acid/nonacid sau alcalin cu afectarea clearance-ului esofagian, elemente care induc leziuni la nivelul mucoasei esofagiene şi apariția simptomatologiei, ingestia de medicamente şi substanțe iritante: antiinflamatorii nesteroidiene, antihistaminice, antibiotice care reduc tonusul sfincterului esofagian inferior, afectează motilitatea esofagiană şi gastrică; evacuarea gastrică întârziată; factori genetici şi hipersenzitivitatea viscerală [10]. **Factorul genetic familial** este recunoscut prin implicarea în refluxul gastroesofagian. Gemenii monozigoți au rata de concordanță crescută pentru boala de reflux în raport cu gemenii dizigoți. Gena susceptibilă pentru populația pediatrică şi adultă, collagen tip III alpha1 (COL3A1) este în relație directă cu boala de reflux gastroesofagian. Recent, proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) are expresie mucosală de 7-10 ori mai înaltă la pacienți cu boală de reflux şi esofagită erozivă. Expresia mucosală PAR-2 se corelează pozitiv cu interleukina 8 (IL-8) şi modificările histo-morfologice din boala de reflux [3].

În boala de reflux gastroesofagian **simptomatologia se clasifică distinct prin manifestări esofagiene şi extraesofagiene. Manifestările esofagiene** corelabile cu boala de reflux gastroesofagian care survin la sugar şi copil până la vârsta de 8 ani şi la pacienți care nu au abilitatea de a descrie simptomatologia sunt: regurgitații frecvente, vărsături, refuzul alimentației, anorexia, creşterea în greutate inadecvată, iritabilitate şi plâns inexplicabile, tulburări de somn, durerea abdominală. La copil şi adolescent cu abilitatea de a raporta simptomatologia se descrie sindromul esofagian tipic: durere retrosternală şi/sau epigastrică, pirozis, odinofagie, vărsături, hematemeză [3]. **Manifestările extraesofagiene** predictive pentru boala de reflux gastroesofagian la vârsta de sugar sunt: evenimente amenințătoare de viață, bradicardia şi apnea. Manifestările respiratorii în relație cu boala de reflux gastroesofagian sunt: astmul bronşic, fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, tusea cronică, pneumonia recurentă, wheezing persistent, stridor, laringita recurentă, faringita recurentă,

otita seroasă medie, sinuzita. Sindromul Sandifer include manifestări specifice pentru boala de reflux gastroesofagian: distonia posturală cervicală şi cefalică, torticolis, hiperextensie şi opistotonus. Evaluarea neurologică exclude alte entităţi diagnostice, iar răspunsul la terapia anti-reflux permite încadrarea diagnostică [3]. Istoricul familial, simptomatologia tipică şi examenul clinic sunt suficiente pentru încadrarea diagnostică în boala de reflux gastro-esofagian la copil şi adolescent. La sugar şi copil mic simptomatologia nespecifică şi complexă crează confuzie şi probleme de diagnostic în relaţie cu alte entităţi: alergia la proteinele laptelui de vacă, alergia la soia, infecţii şi/sau afecţiuni neurologice. Alergia la proteinele laptelui de vacă şi boala de reflux gastroesofagian sunt entităţi care pot coexista. Recomandările dietetice pentru formula specială cu proteine extensiv hidrolizate sau formula pe bază de aminoacizi pentru 2-4 săptămâni pot orienta diagnosticul în favoarea alergiei la proteinele laptelui de vacă [3].

Refluxul extraesofagian (REE) – entitate clinică descrisă recent ca flux retrograd al conţinutului gastric din esofag la nivelul căilor respiratorii superioare şi inferioare, orofaringe şi naso-faringe. Refluatul conţine acid, pepsină, bilă şi enzime pancreatice. Boala de reflux extraesofagian (BREE) este o afecţiune recunoscută în pediatrie în ultimii ani şi definită prin manifestări respiratorii. BREE include şi refluxul laringo-faringian (RLF) noţiune adoptată din 2002 de The American Academy of Otolaryngology. **Mecanismele fiziopatologice prin care RGE precipită simptomatologia respiratorie:** esofagul şi căile respiratorii traheobronşice au origine embrionară comună şi aceeaşi inervaţie autonomă vagală; refluatul gastroesofagian, prin conţinutul său irită eferenţele vagale de la nivelul esofagului şi induce, prin reflex vagal, bronhospasm şi laringospasm; microaspiraţia conţinutului gastric în trahee determină creşterea rezistenţei în căile respiratorii; microaspiraţia induce manifestări respiratorii persistente/recurente; refluatul nonacid (pepsina, bilă) are un efect iritant mai important decît refluatul acid [2,4]. Manifestările respiratorii în BREE descrise la sugar şi copil sunt: apneea, evenimente aparent ameninţătoare de viaţă cu desaturare, stridor, laringomalacia, wheezing recurent sau persistent, sughiţ persistent, pneumonie recurentă. La vârsta de copil şi adolescent manifestările respiratorii raportate sunt: tuse persistentă, disfonie, pneumonie recurentă, astm moderat persistent, rino-sinuzita, otita recurentă, tulburări de somn de tip neobstructiv, afte bucale, halena, sialoree, eroziuni dentare [2].

Boala de reflux gastroesofagian la grupa de vărstă pediatrică cu afecţiuni neurologice. La pacienţii cu afecţiuni neurologice severe tulburările de motilitate gastrointestinală şi problemele de nutriţie obiectivate prin dificultăţi de alimentare cu afectarea statusului nutriţional sunt recent recunoscute ca parte integrantă a afectării neurologice. Până la 75% dintre pacienţii neurologici prezintă simptomatologia bolii de reflux cu vărsături recurente, hematemeză, ruminaţie, regurgitaţii frecvente cu risc major pentru complicaţii. Boala de reflux gastroesofagian este determinată de alterarea motilităţii gastrice cu evacuare gastrică încetinită şi a motilităţii esofagiene cu relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. În grupa de risc pentru BRGE sunt pacienţi cu afecţiuni neurologice cronice – epilepsie, paralizie cerebrală, sindroame genetice (sindrom Down, Cornelia de Lange), deformarea coloanei dorsale care asociază dismotilitate gastro-duodenală şi disfuncţie esofagiană. Sindromul de ruminaţie este o entitate distinctă de refluxul gastroesofagian sau boala de reflux descris ca pasaj voluntar la nivelul cavităţii bucale a alimentelor recent înghiţite urmat de masticaţie şi reînghiţire. Sindromul de ruminaţie este descris la pacienţi cu afecţiuni neurologice şi dificultăţi de alimentare [8].

Protocolul de investigaţii paraclinice în BRGE, care are ca obiectiv evaluarea şi încadrarea diagnostică, include:

1. Studiile de fiziologie şi electrofiziologie utile pentru obiectivarea refluxului gastroesofagian. **Studiu de pH-metrie 24 ore** este metoda paraclinică predictivă cu valoare de criteriu standard de cuantificare a refluxului, cu sensibilitate de 96% şi specificitate de 95%. Metoda aplică tehnica de măsurare a frecvenţei şi duratei episoadelor de reflux cu pH < 4 care survin pre şi postprandial pe un interval de 24-48 ore. Sonda, poziţionată asemenea sondei nazo-gastrice, cu 2 senzori de pH, (1) poziţionat la 5 cm deasupra SEI, (2) în hipofaringe,este ataşată la un computer portabil care înregistrează nivelul pH-ului în 24 ore de activitate normală. Datele înregistrate sunt colectate şi analizate în program informatic pe componente standardizate: procentul din timpul de evaluare cu pH<4, procentul de timp cu pH<4 în decubit dorsal şi poziţie verticală, numărul episoadelor de reflux, numărul episoadelor de reflux cu durată≥ 5 minute, cel mai lung episod de reflux exprimat în minute. Parametrii standard definesc scorul DeMeester cu punctaj final exprimat ca deviaţia standard de la media valorii normale. Diagnosticul de reflux gastro-esofagian este confirmat de scorul DeMeester > 14,72 sau unul dintre următoarele criterii: pH < 4 pentru mai mult de 5,5% din timpul total de examinare, pH < 4 pentru mai mult de 8,3% din timpul total în poziţie verticală, pH < 4 pentru mai mult de 3% din timpul total în decubit dorsal [13,14]. **Impedanţa intraluminală esofagiană cu canale multiple (MII)** este metodă relativ recentă care permite detectarea refluatului acid şi non-acid prin măsurarea fluxului retrograd în esofag deşi pentru vârsta pediatrică nu sunt parametrii standardizaţi. Evenimentele de reflux non acid sunt responsabile de

4/5 din manifestările de reflux la sugar şi copil şi explică insensibilitatea pH-metrie şi ineficienţa relativă a medicaţiei antireflux. Echipamentul şi sofware-ul sunt costisitoare, iar interpretarea necesită experienţă [13,14].

2. Studiile de imagistică. Examinarea imagistică eso-gastro-duodenală cu contrast nu este recomandată ca investigaţie de primă linie. Acurateţea diagnostică este apreciată la 60%. Recomandarea este de interes major pentru evidenţierea sau excluderea anomaliilor anatomice – malrotaţie, volvulus, hernie hiatală, stenoze esofagiene, achalazia, stenoza pilorică, stenoza duodenală. Endoscopia digestivă – esofagoscopie cu biopsie evidenţiază gradul de severitate al esofagitei de reflux, stenoza esofagiană, complicaţie a esofagitei de reflux şi esofagul Barrett. Scintigrafia gastrică cu ingestia unei mese sau formulă marcată cu Technețiu[99] evaluează numărul episoadelor de RGE postprandial, aspiraţia pulmonară, evacuarea gastrică întarziată la copii cu BRGE [14].

3. Metode neinvazive de diagnostic în refluxul gastroesofagian. Diagnosticul precoce şi decizia terapeutică sunt elemente esenţiale pentru reducerea riscului potenţialelor complicaţii în BRGE – esofagita severă, stenoza esofagiană şi sindromul de aspiraţie. Metodele de evaluare care certifică diagnosticul – pH-metria esofagiană, manometria esofagiană, scintigrafia joncţiunii eso-gastrice sunt tehnici invazive care necesită echipamente costisitoare, disponibile în centre medicale specializate. Metodele neinvazive utile pentru diagnosticul de reflux gastroesofagian sunt electrogastrograma şi ultrasonografia. **Electrogastrograma (EGG).** Aplicaţia clinică a EGG la pacientul pediatric este de interes în ultima decadă în relaţie cu progresele tehnice în domeniul echipamentelor de înregistrare şi a programelor fiabile de analiză a semnalelor. EGG este metoda neinvazivă de înregistrare a activităţii mioelectrice gastrice prin intermediul electrozilor cutanaţi şi captură a semnalelor transmise de pacemaker-ul gastric. Echipamentele de înregistrare avansată – EGG multicanal (EGG-M), permit măsurarea activităţii electrice de transmisie şi oferă indicatori obiectivi de activitate mioelectrică gastrică la 2 nivele: activitate electrică de răspuns – potenţiale de vârf, iniţiate la nivelul mucoasei gastrice asociate contracţiei musculare care se reflectă în peristaltica gastrică şi activitate electrică de control – unde lente care au originea în celule musculare, nu se asociază contracţiei şi sunt generate de celule pacemaker, celule interstiţiale Cajal, de la nivelul marii curburi şi antral/prepiloric [7]. Activitatea mioelectrică gastrică oscilează în bandă îngustă de frecvenţă de 3 ciclii/minut. Deviaţia de la frecvenţa normală se referă la unde cu frecvenţă înaltă – tahiaritmie gastrică în bandă de frecvenţă 3,75-9,00 ciclii/minut şi unde cu frecvenţă joasă – bradiaritmie gastric în bandă de frecvenţă 1,00-2,25 ciclii/minut. Disritmia gastrică înregistrată electrogastrograficse corelează cu hipomotilitate antrală, incoordonare antro-piloro-duodenală şi evacuare gastrică prelungită asociate refluxului gastroesofagian. Evacuarea gastrică prelungită pentru lichide/solide are rol esenţial în fiziopatologia refluxului gastroesofagian prin distensia gastrică proximală şi creşterea presiunii intragastric care determină relaxarea tranzitorie şi frecventă a SEI cu refluarea conţinutului gastric în esofag. Parametrii electrogastrogramei înregistrată postprandial sunt predictibili pentru evacuarea gastrică prelungită cu acurateţe semnificativă [15]**. Ultrasonografia (US).** Tehnică neinvazivă de evaluare a RGE, ultrasonografia oferă informaţii care nu sunt disponibile prin alte tehnici, evidenţiază pasajul conţinutului gastric în esofag inclusiv refluatul nonacid, apreciază dilatarea segmentului distal esofagian, măsoară şi apreciază lungimea esofagului abdominal, descrie poziţia SEI în raport cu diafragmul, apreciază şi măsoară unghiul His gastro-esofagian. US în timp real cu echipamente performante oferă date de morfologie şi funcţionalitate gastrică prin aprecierea în dinamică a motilităţii gastrice, rata şi timpul de evacuare gastrică, fluxul transpiloric. Ultrasonografia este acceptată ca examinare imagistică de primă intenţie la sugar şi copil < 2 ani cu manifestări sugestive pentru RGE. Recomandarea este justificată de faptul că US permite corelaţia clinică directă a simptomelor – plâns, tuse, vărsături, regurgitaţie, cu evidenţierea coloanei de refluat, apreciază frecvenţa şi durata episoadelor de reflux şi permite monitorizare eficientă după iniţierea terapiei dietetice şi/sau a terapiei farmacologice [5,9].

4. Metode de diagnostic complementare în BREE. Laringoscopia şi bronhoscopia permit evidenţierea REE în relaţie cu laringita de reflux descrisă ca edem glotic posterior cu hipervascularizaţie şi edem aritenoid. Examinarea include prelevarea biopsiei pentru examen histopatologic. Indicele macrofagic lipid-laden (IMLL) în lavajul bronhoalveolar este un marker important pentru microaspiraţia pulmonară corelată cu refluxul gastro-esofagian nonacid. Sindromul de aspiraţie secundar refluxului nonacid induce: pneumonia acută, pneumonia recurentă, bronşiectazia, astm bronşic, sindromul morţii subite. IMLL în corelaţie cu pH-metrie şi Impedanţa intraluminală multicanale (IIM) susţin diagnosticul de RGE acid şi nonacid responsabil de sindromul de aspiraţie la copil [2,4].

Managementul terapeutic în refluxul gastroesofagian şi boala de reflux gastroesofagian.

1. Terapia nonfarmacologică include măsuri conservatoare, recomandări de dietă şi modificarea stilului de viaţă. Obiectivele terapiei nonfarmacologice sunt remisia simptomelor, prevenţia complicaţiilor, remisia complicaţiilor şi ameliorarea calităţii vieţii. În dietă, la vârsta de sugar şi copil se recomandă for-

mula comercială îngroşată (Formula AR) care are următoarele caracteristici: reduce frecvența regurgitațiilor şi a vărsăturilor, ameliorează indicele de reflux (timpul cu pH <4), aportul energetic, osmolaritatea, aportul proteic, de calciu şi acizi graşi sunt la necesarul nutrițional recomandat. Agentul de îngroşare este orez, amidon de porumb, făina de roşcove care nu necesită efort suplimentar pentru digestive, iar cantitatea pe masă nu este modificată. La sugar cu BREE şi creştere ponderală inadecvată +/- pneumonie recurentă de aspirație se recomandă alimentație pe sondă naso-gastrică sau naso-jejunală. La pacienții neurologici, cu dificultăți de alimentare, se recomandă nutriție enterală prin administrarea continuă intragastric pe sondă nasogastrică, gastrostomă, jejunostomă [13]. Terapia posturală presupune poziție verticală imediat postprandial, timp de 30 minute. Poziția în decubit dorsal, la o înclinație de 30-45º, este cea mai eficientă în prevenirea vărsăturilor. Poziția ventrală postprandial, capul într-o parte şi ridicat la 30-45º, se recomandă la sugar după vârsta de 6 luni, în condiții de veghe şi supraveghere atentă. Decubit lateral drept 1 oră postprandial pentru evacuarea stomacului, apoi poziția în decubit lateral stâng şi ridicarea capului este benefică pentru a reduce RGE. Se va evita poziția în decubit dorsal sau semişezândă şi plasarea copilului în scaunul auto sau în poziție şezândă după mese, care ar exacerba refluxul, prin creşterea presiunii intraabdominale [13]. Dieta şi modificarea stilului de viață la copil şi adolescent presupun: prânzuri în cantitate redusă şi gustări, ultima masă cu 2-3 ore înainte de culcare, evitarea alimentelor condimentate, alcool, grăsimi, citrice, ciocolată, cafea, băuturi carbogazoase, alimente de fast-food (reduc presiunea SEI şi favorizează refluxul duodeno-gastric), evitarea fumatului activ şi pasiv, aportul redus de carbohidrați determină scăderea în greutate la persoane supraponderale /obeze cu efect benefic pentru simptomatologia de reflux, evitarea consumului de alimente seara târziu cu precădere la persoane obeze, 2 ore postprandial nu se practică exerciții fizice, se recomandă evitarea stărilor emoționale, a stressului şcolar, respectarea orelor de somn şi încurajarea unui stil de viață sănătos cu practicarea sportului. Terapia posturală postprandial şi în somn recomandă poziția în decubit lateral stâng [1,13]. Educarea părinților şi a pacientului pentru acceptarea unui nou stil de viață este elementul esențial pentru programul terapeutic.

2. Terapia farmacologică recomandată la pacienții pediatrici cu reflux gastroesofagian are ca obiective reducerea numărului şi duratei episoadelor de reflux, ameliorarea cearance-ului esofagian şi reducerea timpului de evacuare gastrică. Tratamentul farmacologic include medicație antiacidă şi protectoare de mucoasă, inhibitori de receptori H2, inhibitori de pompă de protoni (IPP) şi medicație prokinetică [6,13]. **Inhibitorii de receptori H2** au recomandare limitată, induc tahifilaxie, nu se administrează timp îndelungat, iar eficiența este redusă în ameliorarea simptomelor RGE. Opțiunea terapeutică este pentru Ranitidina 5-10 mg/Kg/zi la interval de 12 ore, Cimetidina 10-20 mg/Kg/zi administrată la interval de 12 ore şi Famotidina 0,5 mg/Kg/zi la interval de 12 ore [1,13]. **IPP** se recomandă ca cea mai eficientă terapie la copil cu BRGE. IPP mențin pH-ul >4 pentru o perioadă mai lungă, inhibă secreția acidă indusă de alimentație, efectul nu este diminuat în administrarea cronică, intervin în evacuarea gastrică şi reduc volumul refluat. Terapia cu IPP se recomandă cu o durată de 2 săptămâni, dar poate fi prelungită la 4-6 săptămâni chiar 1-3 luni. Se recomandă Esomeprazol în doză de 0,7-3,3 mg/Kg/zi sau 10 mg/zi la vârsta de 1-11 ani şi 20 mg/zi peste 12 ani [1]. **Prokineticele** cresc presiunea SEI, accelerează clearance-ul esofagian şi evacuarea conținutului gastric. Pentru medicația prokinetică studiile nu susțin eficiența în reducerea numărului şi frecvenței episoadelor de reflux şi nu sunt dovezi suficiente care justifică utilizarea de rutină. Recomandarea terapeutică include: Domperidon - derivat de benzimidazol, care blochează receptorii dopaminergici, se recomandă ca medicație prokinetică de primă linie în doză de 0,75-1 mg/Kg/zi la interval de 12 ore, administrat înainte de masă. Efectele secundare sunt rare comparativ cu preparatul metoclopramid; Bethanechol - antagonist colinergic, creşte presiunea SEI, se recomandă în doză de 0,1-0,2 mg/Kg/zi la interval de 6-8 ore; Eritromicina - cu acțiune directă asupra receptorilor motilității, creşte presiunea sfincterului esofagian inferior, se recomandă în doză de 1,5-12,5 mg/Kg/zi la interval de 6-8 ore; Metoclopramid - derivat de procainamidă acționează prin blocarea receptorilor dopaminei din plexul mienteric, stimulează eliberarea de acetilcolină din plexul mienteric, creşte tonusul SEI, stimulează evacuarea gastrică, se administrează în doză de 0,5 mg/Kg/zi la interval de 8 ore, dar efectele secundare extrapiramidale limitează recomandarea la sugar şi copil [1].

3. Terapia chirurgicală anti-reflux, rezervată cazurilor care nu răspund la terapia farmacologică, este alternativă pentru pacienții care prezintă complicații respiratorii amenințătoare de viață. Procedura este fundoplicatura Nissen care reface integritatea anatomică a SEI. Intervenția chirurgicală presupune şi corectarea anomaliilor anatomice preexistente [1].

Recomandări pentru practica clinică pediatrică.

1. Orientarea diagnostică în refluxul gastroesofagian şi boala de reflux gastroesofagian este inițiată prin evaluarea simptomatologiei şi a prezenței semnelor clinice la examenul fizic.

2. Ultrasonografia eso-gastrică este acceptată ca examinare imagistică de primă intenție la sugar şi copil < 2 ani cu manifestări sugestive pentru RGE.

3. Măsurile conservative, nonfarmacologice: tera-

pia posturală, dieta cu formulă cu agent de îngroşare, schimbarea stilului de viaţă sunt de primă linie în strategia terapeutică.

4. Remisia simptomatologiei după 2-4 săptămâni de aplicare a măsurilor conservative recomandă continuarea strategiei.

5. Persistenţa simptomatologiei recomandă consult în specialitatea gastroenterologie pediatrică şi iniţierea terapiei farmacologice pentru 4 săptămâni urmat de continuarea terapiei pentru 8-12 săptămâni în cazul evoluţiei favorabile.

6. Absenţa răspunsului la terapia farmacologică recomandă reconsiderarea cazului, examinări complementare, alternative diagnostice.

7. Nu se recomandă antagonişti de receptor H2 sau agenţi prokinetici în refluxul gastroesofagian fiziologic.

8. Nu se recomandă administrarea de rutină a IPP. Pe termen lung se recomandă IPP la doza minimă eficientă.

9. Observaţia clinică atentă, monitorizarea simptomatologiei şi a semnelor sugestive de reflux gastroesofagian şi extraesofagian sunt etape esenţiale în strategia diagnostică şi terapeutică.

10. Abordarea pacientului cu simptomatologie de reflux necesită acuratețe, experienţă clinică şi echipă multidisciplinară care include medic pediatru, medic în specialitatea gastroenterologie, pneumologie, imagistică şi nutriţie.

Bibliografie

1. Baird Drew C., D.J. Harker, A.S. Karmes, D.O. Carl R. Darnall. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children, American Family Physician Volume 92, Number 8, October 15, 2015

2. Bauman N.M. Pediatric Extraesophageal Reflux Disease: A Diagnostic Dilemma, ENT Today, May 2008

3. Bharwani Sulaiman. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Children: From Infancy to Adolescence, Journal of Medical Sciences 4(1): 25-39, 2011

4. Cavalcanti de Albuquerque Ratier, Pizzichini E., Pizzichini M. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? Jornal Brasileiro de Pneumologia, vol.37 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2011

5. Chukwuka U.A. et al. Sonographic quantification of basal gastric antral area, gastric motility and gastric emptying time of liquid meal in healthy subjects – A pilot study, International Journal of Medicine and Medical Sciences, vol. 5, pp 221-225, 2013

6. Duncan D.R., Rosen R.L. Current Insights into the Pharmacologic and Nonpharmacologic Management of Gastroesophageal Reflux in Infants, NeoReviews, Volume 17/4,April 2016

7. Murakami H., Matsumoto H. Current status of multichannel electrogastrography and examples of its use, Journal of Smooth Muscle Research 49:78-88, 2013

8. Quitadamo P., Thapar N., Staiano A., Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children, Eur J Paediatr Neurol. 20(6):810-815, 2016

9. Savino A., Cecamore C., Matronola M.F., Verrotti A. et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children, Pediatr Radiol, Springer Verlag 2012

10. Schwarz S.M. Pediatric Gastroesophageal Reflux, Medscape, Updated: Mar 28, 2016

11. Sullivan J.S., Sundaram S.S. Gastroesophageal Reflux, Pediatrics in Review, Volume 33 / Issue 6, June 2012

12. Vandenplas Y., C.D. Rudolph, E. Hassall. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 49:498–547, 2009

13. Vandenplas Y., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 49(4):498-547, 2009

14. Wong K.K.Y., LIU X. Gastro-esophageal reflux disease in children, Hong Kong Medical Journal, vol. 18 n. 5, p. 421-428, 2012

15. Yin J., Chen J. Electrogastrography: Methodology, Validation and Applications, J Neurogastroenterol Motil 19(1): 5-17, 2013

© Cornelia Calcîi, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu

Cornelia Calcîi[1], Ninel Revenco[2] , Svetlana Hadjiu [1]

EPILEPSIILE COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

[1]IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)
[2] Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

Summary

EPILEPSY IN YOUNG CHILDREN: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Keywords: epilepsy, incidence, prevalence

Introduction. *Epilepsy is one of the most severe neurological childhood diseases. Every year the number of children diagnosed with epilepsy increases. Therefore detailed knowledge of the development and incidence and prevalence indicators, also of risk factors will contribute to the improvement of health care services provided to the population.*

Material and methods. *For our study we used data from the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova. Information gathered included statistics period (from 2007 to 2011).*

Results. *The highest levels of the epilepsy prevalence were noted in 2011, accounting for 20.1 per 10,000. In the period of five years from 2007 through 2010 the disease prevalence reached the level of 15.4 per 10,000, 14.9 per 10,000, 17.6 per 10,000, and 19.9 per 10,000. In 2008 there was noted a decrease with 3.1% compared to the level registered in 2007. In the next years there was an increase with 18.1% in 2009, 13.0% in 2010 and 1.4% in 2011. Epilepsy incidence indicator reached the level of 3.6 per 10,000 in 2007, 2.8 per 10,000 in 2008, 3.6 per 10,000 in 2009, 4.0 per 10,000 in 2010, and 3.6 per 10,000 in 2011. The highest incidence was observed in 2010, when 301 children were diagnosed with epilepsy, that accounts 4.0 per 10,000 population.*

Conclusions. *The data available on prognosis suggest an increase of epilepsy incidence by 2018 up to 4.4 per 10,000, and the prevalence level by 2018 is estimated to be 27.3 per 10,000 population.*

Резюме

ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые слова: эпилепсия, заболеваемость, распространенность.

Введение. *Эпилепсия является одним из наиболее тяжелых неврологических заболеваний детства. С каждым годом количество детей диагностируемых эпилепсией увеличивается. Поэтому подробные знания о развитии заболеваемости и распространенности показателей, а также о факторах риска будут способствовать улучшению медицинских услуг, оказываемых населению.*

Методы и материалы. *Для нашего исследования мы использовали данные полученные из Национального бюро статистики Республики Молдова. В собранную информацию, включены статистические данные, в период с 2007 по 2011.*

Результаты. *Самые высокие уровни распространенности эпилепсии были отмечены в 2011 году, что составляет 20,1 на 10000 человек. В течение ряда лет с 2007 по 2010 год уровень распространенности заболевания достиг 15,4 на 10000 человек, 14,9 на 10000 человек, 17,6 на 10000 человек, и 19,9 на 10000 человек. В 2008 году было отмечено снижение уровня распространенности заболевания на 3,1% по сравнению с уровнем зарегистрированным в 2007 году. В последующие годы произошло увеличение на 18,1% в 2009 году, 13,0% в 2010 году и 1,4% в 2011 году. Показатель заболеваемости эпилепсией достиг уровня в 3,6 на 10.000 в 2007 году , 2,8 на 10.000 в 2008 году , 3,6 на 10.000 в 2009 году , 4,0 на 10.000 в 2010 году и 3,6 на 10000 в 2011 году соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдался в 2010 году, когда с диагнозом - эпилепсия, был диагностирован 301 ребенок, что составляет 4,0 на 10000 населения.*

Выводы. *Имеющиеся данные о прогнозе указывают на увеличение уровня заболеваемости эпилепсией к 2018 году до 4,4 на 10000, а уровень распространенности к 2018 году исходя из данных, может достигнуть количества в 27,3 на 10000 населения.*

Introducere. Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecţiuni cerebrale şi se întâlneşte la aproximativ 0.5% din populaţia tânără. În ţara noastră sunt înregistrate în jur de 12 000 persoane ce suferă de epilepsie, dintre care în anul 2011, de exemplu, au fost înregistraţi 1483 de copii cu diagnosticul stabilit de epilepsie (fără dereglări psihice), dintre care numai în mun.Chişinău se numărau 144 de copii cu această simtomatologie (Biroul Naţional de Statistică). Epilepsiile au un impact diferit asupra vieţii copiilor şi adolescenţilor, iar evoluţia lor poate fi foarte diferită.

De aceea, cunoaşterea detaliată a evoluţiei şi a indicatorilor de incidenţă şi prevalenţă, precum şi a factorilor de risc va contribui la îmbunătăţirea acordării asistenţei medicale populaţiei.

Material şi metode Pentru studiul nostru am utilizat datele Biroului Naţional de Statistică al Republicii Moldova. În baza lor am evaluat incidenţa şi prevalenţa acestei maladii.

Rezultate şi discuţii. Valorile cele mai mari ale prevalenţei au fost determinate în anul 2011, ea constituind 20,1 la 10 mii locuitori. În anii 2007-2011 valorile ei au fost respectiv de 15,4 , 14,9, 17,6, 19,9 la 10 mii locuitori. Sporul absolut reflectă creşterea sau descreşterea absolută a valorilor individuale. Astfel, o valoare negativă, deci o descreştere a acestui indicator se atestă în anul 2008, el constituind -0,5. În anul 2009 se observă o creştere a valorii absolute cu 2,7, în 2010 - cu 2,3, în 2011 - cu 0,3. Ritmul sporului arată cu cât s-a modificat procentual (a crescut sau a scăzut) mărimea fenomenului într-o anumită perioadă de timp faţă de o perioadă de referinţă. Astfel, în anul 2008 avem o scădere procentuală cu 3,1 faţă de anul 2007. În următorii ani se observă o creştere procentuală cu, respectiv, 18,1 (2009), 13,0 (2010) şi 1,4 (2011).

Ritmul de creştere este indicele care arată de câte ori (cât la sută) s-a modificat mărimea unui fenomen ân timp. Valorile mai mari de 100% arată creşteri faţă de perioada de bază de comparaţie, iar valorile sub 100% arată o scădere. Astfel, în anul 2008 se observă o scădere a prevalenţei faţă de anul 2007, iar în ceilalţi ani se observă un ritm de creştere pozitiv.

Valoarea absolută a unui procent de spor arată mărimea absolută a modificării ce revine pe 1% din ritmul dinamicii. Astfel, valoarea procentuală a unui procent de spor ân anii 2008, 2010, 2011 a constituit 0,2, iar în 2009 - 0,1.

Valorile incidenţei au constituit în anul 2007 3,6 la 10 mii locuitori, în 2008- 2,8, în 2009 - 3,6, în 2010 - 4,0, în 2011 - 3,6 la 10 mii locuitori. Cea mai mare incidenţă s-a observat în anul 2010, când au fost înregistraţi 301 copii, ceea ce reprezintă 4,0 la 10 mii locuitori.

Astfel, dacă analizăm sporul absolut observăm o valoare negativă a acestui indicator ân anii 2008 şi 2011, când el a constituit respectiv -0,8 şi -0,4. În anul 2009 şi 2010 sporul absolut a constituit respectiv 0,8 şi 0,4. O valoare procentuală negativă a ritmului sporului a fost înregistrată în anii 2008 şi 2011, când s-a cifrat la -22,1 şi -9,4. Valoarea absolută a unui spor a constituit 0. Ritmul de creştere a incidenţei a constituit în anul 2008 - 77,9, în 2009 - 130,5, în 2010 - 109,7, în 2011 - 90,6.

Datele furnizate de Biroul Naţional de Statistică privind incidenţa şi prevalenţa epilepsiei au fost repartizate pe raioanele Republicii Moldova, fiind raportate la 10 mii locuitori. Astfel, pentru a analiza raioanele privind nivelul incidenţei şi prevalenţei mai detaliat, am hotărât să comparăm valorile acestora între anii 2007 şi 2011 şi să observăm cum s-au modificat indicatorii absoluţi. Valorile incidenţei au fost divizate ân 5 grupe (nivel foarte jos, jos, mediu, înalt şi foarte înalt). În acelaşi mod au fost divizate şi valorile prevalenţei. Cea mai înaltă incidenţă se atestă în raioanele Donduşeni şi Glodeni. O valoare mai înaltă a incidenţei s-a înregistrat în raioanele Sângerei şi Făleşti.

Valorile incidenţei rămân scăzute spre finele anului 2011 în raioanele de sud ale republicii: Comrat, Cantemir, Vulcăneşti. Raionul Donduşeni se numără printre regiunile cu un nivel înalt al incidenţei. Schimbări ale acestor valori se observă pentru raioanele Sângerei şi Făleşti, care în anul 2007 au avut un nivel înalt al incidenţei, iar în anul 2011 s-au plasat în grupul raioanelor cu incidenţă joasă. Raioanele Călăraşi şi Ceadâr-Linga în anul 2007 s-au plasat în grupul cu incidenţă foarte joasă, iar în anul 2011 ele s-au situat în grupul raioanelor cu incidenţă înaltă. Este interesantă evoluţia raioanelor Soroca şi Râşcani privind incidenţa prin epilepsie: de la valoril foarte joase din anul 2007 până la valorile foarte înalte în 2011. La celelalte raioane nu se observă modificări majore la acest capitol.

Astfel, în anul 2007 se observă un nivel jos al prevalenţei în raioanele Comrat, Taraclia, Cantemir şi un nivel înalt în raioanele Donduşeni, Teleneşti şi Glodeni. În anul 2011 se menţine un nivel jos al prevalenţei epilepsiei în raioanele Comrat şi Taraclia şi se atestă indici înalţi ai prevalenţei pentru raioanele Glodeni, Teleneşti şi Donduşeni. Raionul Ocniţa de la un nivel mediu în 2007 a fost trecut la un nivel înalt în anul 2011. Cât priveşte evoluţia în timp a celorlalte raioane nu se observă schimbări semnificative.

Astfel, bazându-ne pe datele obţinute din anuarele statistice, putem reprezenta grafic valorile reale ale incidenţei şi valorile prognozate ale epilepsiei la copii. Către anul 2018 se observă o creştere a incidenţei acesteia, datorită posibilităţilor de diagnostic mai avansate, comparativ cu anii precedenţi (atât din punct de vedere clinic, cât şi imagistic, prin înregistrarea activităţii bioelectrice a creierului prin video EEG monitoring). Datele sunt în creştere cu referire şi la prevalenţa a epilepsiilor la copiii de vârstă fragedă.

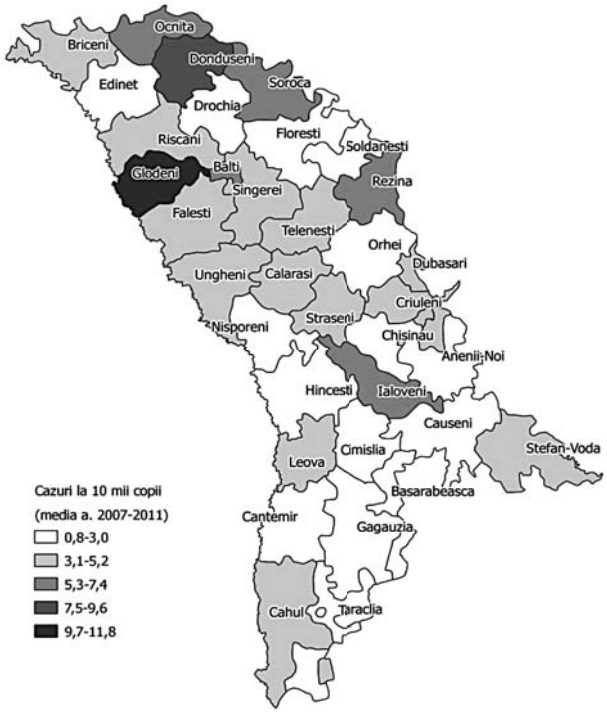


Fig.1. Valorile medii ale incidența epilepsiei în raioanele Republicii Moldova

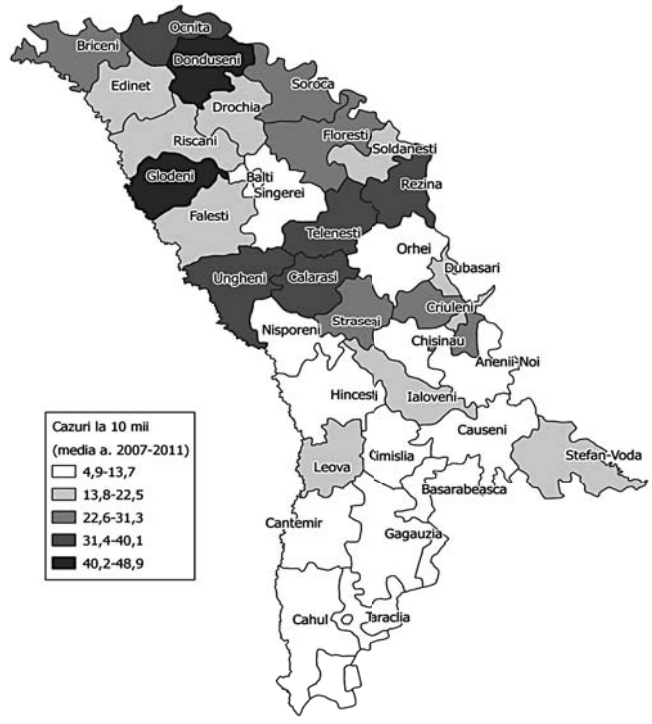


Fig.2. Valorile medii ale prevalenței epilepsiei la copii

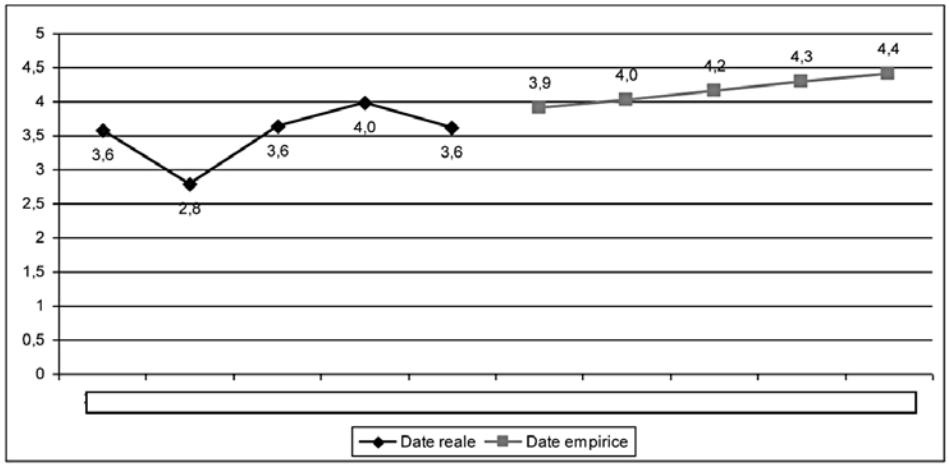


Fig.3. Datele reale şi datele prognozate ale valorilor incidenței epilepsiei la copii

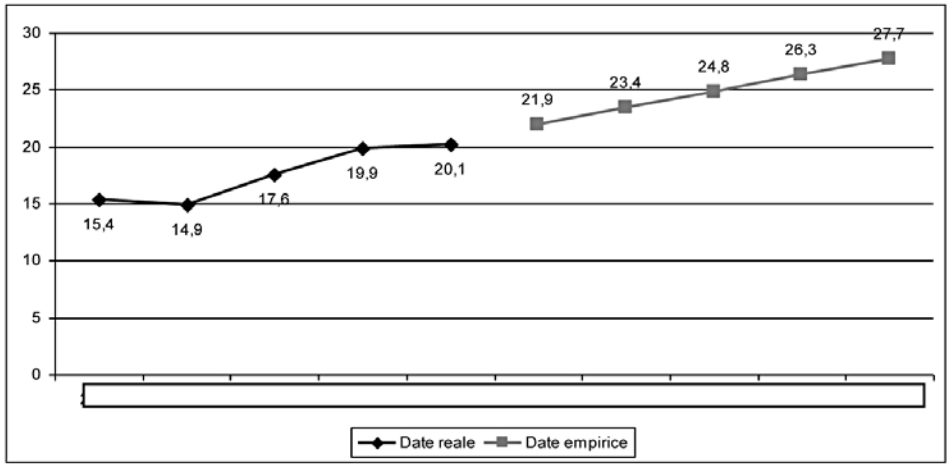


Fig.4. Datele reale şi estimările prevalenței epilepsiei în anul 2018

Către anul 2018 se observă o tendință de creştere a prevalenței epilepsiilor.

Comparația ân grupele mari de vârstă a arătat că rata epilepsiei la nivel republican şi raional la copii este de 2 ori mai mare decât la adulți, iar la nivel municipal – de 5 ori.

Concluzii: Incidența epilepsiei la copiii din Republica Moldova constituie 3,6 la 10 mii locuitori. Nivele de 2,5 ori mai înalte se înregistrează în raioanele Sângerei şi Făleşti şi de 3,2 ori mai înalte în raioanele Dondușeni şi Glodeni. Către anul 2018 s-a prognozat o creştere a incidenței de până la 4,4 la 10 mii locuitori. Prevalența epilepsiei este de 20,6 la 10 mii locuitori. Nivele înalte (de 1,9 ori) şi foarte înalte (de 2,4 ori mai mari) s-au înregistrat în raioanele de nord şi de centru ale republicii. Valoarea estimată a prevalenței pentru 2018 constituie 27,3 la 10 mii locuitori.

Bibliografie:

1. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among childrenin Navarre, Spain: 2002 through 2005. J Child Neurol.2008;23:878-882.

2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiologyof epilepsy in Europe – a systematic review-Eur JNeurol 2005;12:245-253.

3. Hesdorff er DC, Tian H, Kishlay A, Hauser WA, LudvigssonP, Olafsson E, Kjartansson O. Socio-economic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. Epilepsia 2005;46(8):1297-1303.

4. Institutul Național de Statistică. Anuarul Statistic al României 2008. www.insse.ro

5. Rodenburg R, Meijer AM, et al. Family factors and psychopatology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav* 2005;6:488-503.

6. Valeta T. Parental needs of children with epileptic seizures and management issues. In Panayiotopoulos CP. A practical guide to childhood epilepsies, published by Medicinae, 2006, p 196-201.

7. Wakamoto H, Nagao H, Masatoshi H, Takehiko M. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan,2007, *Brain and Dev* 22:246-255

●

© Elena Dolapciu

Elena Dolapciu

EVALUAREA DEZVOLTĂRII FIZICE LA ADOLESCENȚI

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)

Summary

PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN DURING PUBERTY

Key words: adolescents, physical development, BMI, overweight, obesity

Purpose: *assessment of physical development of children during puberty with particularities in overweight children.*

Materials and methods. *The study included 2700 children, of whom 1397 boys (50.4%) and 1373 girls (49.6%) aged between 10 and 16 (mean age 12.9 years ± 1.8 years). The research included determining anthropometric indices (size, body weight, body mass index (BMI), percentage of body fat assessment by bioelectrical impedance, waist circumference, hip circumference, neck circumference and arm circumference). Excess body weight was found at children with BMI greater than the 85th percentile by age and sex.*

Results. *The evaluation and analysis of physical development indicators of children showed, that 117 children (4.2%) were underweight, and 434 children (15.6%) were overweight. 76 children were obese (2.7%), with a predominance of boys and on urban children. We noticed, that 80,4% of overweight children had high percentage of body fat. Children with increased body mass have higher values of waist circumference (13.2 cm boys and 10,6 cm girls compared with the average per group), hip circumference (11.7 cm boys and 11.4 cm girls), neck circumference (2.8 cm boys and 2.3 am girls) and arm circumference (3.7 cm boys and 4.2 cm girls).*

Conclusions. *All children with malnutrition and overweight need medical supervision. Such indicators as the waist, hip, neck and arm circumferences are easily determined and can be used together with BMI to determine overweight in children.*

Резюме

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: подростки, физическое развитие, индекс массы тела (ИМТ), избыточный вес, ожирение

Одним из основных критериев здоровья детей является их физическое развитие, с морфофункциональными показателями, характеризующими гармоничность процесса роста. Актуальной проблемой, в том числе и для подростков, является проблема избыточного веса.

Цель: *определение антропометрических показателей физического развития детей в подростковом периоде с выявлением особенностей у детей с избыточным весом.*

Материалы и методы. *Проведено обследование 2700 детей (1397 мальчиков (50,4%) и 1373 девочки (49,6%)) в возрасте 10-16 лет (средний возраст -12,9 ± 1,8 лет). Для решения задачи проводились измерения роста, веса, определялся процент общей жировой ткани (% ОЖТ) методом биоимпедансного анализа, проведены измерения окружностей талии, бедер, шеи и руки.*

Результаты. *Согласно ИМТ, у 19,9% детей наблюдаются отклонения в весе со значительным преобладанием детей с избыточным весом (15,6% и 4,2%).У 72 детей констатировано ожирение, преобладают мальчики и дети из городской среды. Среди детей с избыточным весом 80,4% детей имеют повышенные показатели % ОЖТ. Также у таких детей повышены показатели окружностей талии, бедер, руки и шеи, которые положительно коррелируют с массой тела и ИМТ.*

Выводы*: все дети с отклонениями в физическом развитии нуждаются в медицинском наблюдении. Такие показатели, как окружности талии, бедер, шеи и руки, легко определяются и могут быть использованы совместно с ИМТ для определения избыточного веса.*

Unul din indicatorii de bază ai sănătății copiilor este dezvoltarea lor fizică, prin care înțelegem însuşirile morfologice şi funcționale ale organismului, ce caracterizează procesele creşterii şi dezvoltării lui. Starea de sănătate a tinerei generații manifestă tendințe adverse şi solicită atenția medicilor pediatri. O problemă actuală la nivel mondial este excesul ponderal la copii.

Conform datelor OMS, bazate pe studii efectuate în 144 țări (anul 2010) 43 milioane de copiii preşcolari (dintre care 35 milioane din țările în curs de dezvoltare) erau supraponderali sau obezi şi 92 milioane prezentau risc pentru exces de greutate [3]. Rezultatele preliminare ale Inițiativei OMS de Supraveghere a Obezității Copiilor în Europa (COSI), în care sunt implicate 15 țări europene, indică faptul că prevalența supraponderii la copii este: 19,3-49% la băieți şi 18,4-42,5% la fete (inclusiv obezitate). Prevalența obezității era cu prinsă între 6-26,6% în rândul băieților şi 4,6- 17,3% în rândul fetelor [1].

O analiză sistemică recentă (anul 2013) a publicațiilor cu acest subiect (n=1769), evidențiază o prevalență la nivel mondial a supraponderabilității şi obezității în țările dezvoltate de 23,8% la băieți şi de 22,6% la fetițe, față de țările în curs de dezvoltare 12,9% la băieți şi, respectiv,13,4% - la fetițe [2].

Scopul studiului: evaluarea unor parametri ai dezvoltării fizice la copii în perioada de pubertate cu evidențierea particularităților lor la copiii supraponderali.

Material şi metode. S-a efectuat un studiu prospectiv în instituții şcolare din municipiul Chişinău şi câteva raioane (Comrat, Cahul, Străşeni, Briceni) în perioada anilor 2013-2016. Au fost cercetați 2770 copii cu vârste cuprinse între 10 şi 16 ani (vîrsta medie 12,9 ± 1,8 ani). Din totalul de copii 1397 erau băieți (50,4%) şi 1373 fete (49,6%). Evaluarea a inclus determinarea indicilor antropometrici (talia, masa corporală, indicele masei corporale, aprecierea procentului țesutului adipos, măsurarea circumferinței taliei, coapselor, a gâtului, brațului). Determinarea greutății corpului s-a efectuat dimineața pe nemâncate pe un cântar electronic TANITA cu posibilitatea determinării şi procentului țesutului adipos total (%TAT) prin metoda impedanței bioelectrice.Talia a fost măsurată cu ajutorul taliometrului, circumferințele – cu banda centimetrică. Exces al masei corporale s-a considerat a fi un IMC mai mare de percentila 85, obezitate – IMC mai mare de percentila 95 ținînd cont de vârstă şi gen (OMS, 2010).

Rezultatele obținute. Din lotul copiilor studiați 1397 erau băieți (50,4%) şi 1373 fete (49,6%). Vârsta copiilor investigați a cuprins perioada de 10-15 ani 11 luni 29 zile, vârsta medie 12,9 ani ± 1,8 ani, fără diferențe statistice între sexe. Valorile masei corporale pe grup total au variat între 19,3 şi 120,4 kg (valoarea medie 47,9±12,3 kg).Valorile taliei au variat între 126 şi 193 cm (valoarea medie pe grup 157,2±11,4 cm). Distribuția copiilor în funcție de masa corporală şi a taliei conform vârstei şi sexului este prezentată în tabelul 1. Saltul pubertar la fetițe se observă la 10-11 ani, la băieți – la 13 ani, astfel fetele la 10-12 ani sunt mai înalte decât băieții.

În urma evaluării datelor, am stabilit că 260 copii (9,4% din cazuri) au avut devieri majore de masă corporală. Au predominat copiii cu valori mai mari de per% 97 (225 copii sau 8,1% din cazuri), numărul de băieți fiind de două ori mai mare decât numărul de fete: 152 băieți şi 73 fete respectiv.

Tabelul 1.

Distribuția copiilor în funcție de talie şi masa corporală

Vârsta, ani	Băieți		Fetițe	
	Masa corporală, M±m, kg	Talia, M±m, cm	Masa corporală, M±m, kg	Talia, M±m, cm
10	37,9 ± 8,9	143,7 ± 6,9	37,0 ± 8,5	144,2 ± 7,5
11	40,5 ± 9,5	148,3 ± 7,5	39,9 ± 8,8	149,8 ± 7,4
12	47,9 ± 9,8	154,7 ± 8,5	45,9 ± 10,2	156,2 ± 7,6
13	50,3 ± 10,2	161,6 ± 9,3	50,9 ± 9,2	159,9 ± 6,4
14	57,6 ± 12,3	168,9 ± 8,2	53,1 ± 7,6	161,4 ± 5,8
15	61,7 ± 11,2	172,9 ± 8,2	54,8 ± 6,5	169,1 ± 6,5
Total	48,8±11,4	158,3±12,9	47,0±10,9	155,9±9,4

Valori mai mici de per% 3 s-au constatat la 35 copii (1,3% din cazuri), cu o uşoară predominare a fetelor: 20 şi 15 respectiv.

La fel, la 164 copii (5,9% din cazuri) s-au depistat dereglări majore prin dezvoltarea taliei, 76 copii (2,7% din cazuri) avînd talia mai mică de per%3 şi 88 copii (3,2% din cazuri) talia mai mare de per%95. În ambele grupuri au predominat băieții: grupul cu talie mică a inclus 47 băieți (3,4%) şi 29 fete (2,1%), iar cel cu talie mare includea 50 băieți (3,6%) şi 38 fete (2,8%).

Stabilirea masei corporale şi a taliei ne-au permis calcularea indicelui masei corporale (IMC). În funcție de IMC, normoponderali au fost 2219 copii (80,1% din cazuri) şi cu dereglări de IMC 551 copii (19,9% din cazuri). Din numărul de copii cu dereglări de IMC, subponderali au fost 117 (4,2% din cazuri) şi supraponderali/obezi 434 copii (15,7% din cazuri). Astfel, numărul copiilor supraponderali şi obezi a depăşit numărul copiilor subponderali, ceea ce demonstrează ponderea mai mare a copiilor cu dereglări de nutriție în exces.

Copii obezi au fost 76 (2,7% din cazuri), prevalența stării supraponderale/obezității fiind mai mare la sexul masculin (17% la băieți vs 14,3% la fete). La ambele sexe am stabilit micşorarea numărului de copii cu exces de greutate în raport cu vârsta.

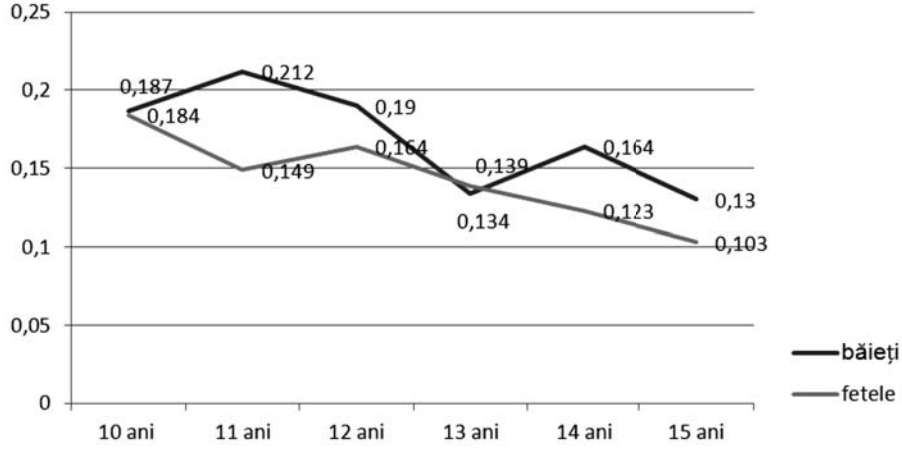


Fig.1. Frecvența supraponderii la copii în funcție de gen şi vârstă

Evaluarea % TAT. Valorile % TAT au variat de la 5,5 % la 44%, valoarea medie pe grup fiind 21,3±6,2 %. La fete acest % este fiziologic majorat comparativ cu băieții, valoarea medie la ele fiind de 23,0±3,3 %, iar la băieți de 19,5 ± 6,1% (p<0,01). Cu creşterea, valorile % TAT se micşorează: astfel, la 10 ani valoarea medie este 23,2%, iar la 15 ani –18,7% (p<0,01), dar corelații veridice între vârstă, talie şi %TAT nu au fost depistate la ambele sexe.

Copiii supraponderali au avut % TAT mai mare comparativ cu copiii normoponderali, valoarea medie la ei fiind de 29,1±6,1, iar la copiii normoponderali de 19,9±5,1 (p<0,01).

Determinarea TAT a evidențiat majorarea valorilor la 80,4% de copii supraponderali. La fetițe corelația între IMC şi % TAT este puternică (r=0,53, p<0,01), prin urmare IMC este un marker veridic al cantității țesutului adipos. La băieți această corelație este puțin mai slabă (r=0,42, p<0,01), ceea ce denotă majorarea greutății la ei preponderent pe contul masei musculare şi celei osoase, dar în cazul prezenței supraponderii majorarea IMC, la fel, semnifică creşterea cantității țesutului adipos total.

Tabelul 2.

Distribuția copiilor în funcție de % TAT conform genului şi IMC

	Copii normoponderali						Copii supraponderali			
	% TAT micşorat		% TAT normal		% TAT majorat		% TAT normal		% TAT majorat	
	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%
Băieți	31	2,7	929	80,2	199	17,2	43	18,1	195	81,9
Fete	78	6,6	1051	89,3	48	4,2	42	21,4	154	78,6
Total	109	4,7	1980	84,8	247	10,6	85	19,6	349	80,4

Evaluarea valorilor circumferinței taliei (CT). Valorile medii pe grup ale CT au fost 66,6 cm±8,0 cm, la băieți fiind mai mari față de fete (68,0 cm ± 8,5 cm şi 65,2 cm ± 7,3 cm), ceea ce reflectă dimorfismul sexual.

Creşterea a CT cu vârsta ş-a stabilit la ambele sexe. La copiii supraponderali/obezi valorile CT au fost mai mari față de copiii normoponderali la ambele sexe (p<0,01). S-a depistat o corelație puternică între CT şi masa corporală (r = 0,8), IMC (r = 0,81), % TAT (r = 0,47) la fete (p < 0,001); la băieți corelația între CT /%TAT este mai slabă (r = 0,36, p = 0,028). Astfel, valorile CT pot servi pentru diagnosticul obezității, însă pentru determinarea obezității abdominale acest criteriu nu este veridic, fiind dependent de modificările taliei şi masei corporale.

Toți copiii normoponderali au prezentat valori CT mai mici de per% 90, totodată 31 dintre copiii supraponderali au prezentat valori CT peste per% 90: 17 băieți (9%) şi 14 fete (8,3%). Un număr de 55 copii obezi (72% din cazuri) au avut valorile CT peste per% 90, fapt ce demonstrează la ei repartizarea abdominală a țesutului adipos. Printre ei au predominat fetele (88,9%), iar 71,6% au constituit băieți obezi).

*Evaluarea valorilor circumferinței coapselor (CC).*Valorile CC la copii au variat de la 57 până la 127 cm. Valorile medii pe grup ale CC au fost 83,9 ±9,9 cm, la fete fiind mai mari (84,4 ±10,4 cm) față de băieți (83,3±10,4 cm), reflectând dimorfismul sexual (p<0,01). A fost depistată o creştere a valorilor CC la ambele sexe în corespundere cu vârsta. A existat o corelație puternică pozitivă între CC şi masa corporală (r=0,82), IMC (r=0,73), o diferență veridică între valorile CC la copiii normoponderali şi supraponderali: în medie cu 11,7 cm la băieți şi 11,4 cm la fete (p<0,01).

Tabelul 3.

Distribuția copiilor în funcție de valorile circumferințelor corpului, vîrstă, gen şi IMC

	Băieți			Fete		
	Normo-ponderali n=1104	Supra-ponderali n=238	Veridi-citatea (p)	Normo-ponderale n=1115	Supra-ponderale n=196	Veridi-citatea (p)
CT	65,6 ±5,8	79,8± 9,5	<0,01	63,8±5,5	75,5±7,4	<0,01
CC	81,6 ± 8,8	93,3± 11,5	<0,01	83,2± 8,7	94,6± 7,8	<0,01
CG	30,1 ± 2,2	32,9± 3,1	<0,05	28,9 ±2,3	31,2± 2,3	<0,05
CB	23,6 ± 1,8	27,3± 3,1	<0,01	22,1± 2,6	26,3± 2,6	<0,01

Evaluarea valorilor circumferinței gâtului (CG). Valorile CG au oscilat de la 17cm pînă la 41cm, valoarea medie 29,8 cm. La băieți valoarea medie (30,5cm) era mai mare față de fetele (29,1 cm) (p<0,01). Se observă o creştere a valorilor cu vârsta la ambele sexe, corelație puternică pozitivă între valorile CG şi masa corporală (r=0,72), corelație moderată cu IMC (r=0,57), valorile CG fiind mai mari la copiii supraponderali față de cei normoponderali (32,0 cm şi 29,5 cm).

Evaluarea valorilor circumferinței brațului. Acest indicator a oscilat de la 15 cm până la 39 cm, valoarea medie 22,9±2,3 cm. La băieți valorile medii erau mai mari față de fete. Se observă o creştere a valorilor cu vârsta la ambele sexe, o corelație puternică pozitivă cu IMC (r=0,77), cu masa corporală (r=0,78), corelație moderată cu %TAT (r=0,3, p<0,01). Astfel,valorile CT au fost mai mari la copiii supraponderali fața de cei normoponderali (22,3 şi 26,9 cm) fiind cu 3,7 cm mai mari la băieți şi cu 4,2 cm la fete (p<0,01).

Concluzii:

1**.** Studiul pentru aprecierea dezvoltării fizice la adolescenți a demonstrat că fiecare al 5-lea copil din cei investigați este diagnosticat cu dereglări de IMC cu predominarea copiilor supraponderali: 15,7% supraponderali comparativ cu 4,2% subponderali.

3. Printre copiii supraponderali predomină băieții (17% vs 14,3% fete) şi copiii din mediul urban (18,4% vs 12% din mediul rural).

4. La copiii supraponderali se atestă majorarea % TAT, valorilor circumferințelor taliei, coapselor, gâtului, brațului comparativ cu copiii normoponderali. Fiind determinate uşor, aceste date pot fi utilizate în calitate de criterii suplimentare pentru aprecierea excesului masei corporale la copii.

5. Toți copiii cu dereglări de nutriție necesită dia-

gnostic clinic aprofundat, inițierea măsurilor de corecție a modului de viață si tratament.

Bibliografie:

1. Analiza de situație. Ziua Europeană împotriva Obezității http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/05/Analiza-de-situatie-pt-ZEIO-2016.pdf

2. de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesityamong preschool children. In: Am J Clin Nutr, 2010, vol.92, p.1257–1264.

3. World Health Organisation Fact sheet N°311, 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

●

© Elvira Iavorscaia, Olesea Nicu, Irina Taraneț, Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco

Elvira Iavorscaia[1], Olesea Nicu[2], Irina Taraneț[3], Viorica Chirica[1], Elena Capestru[1], Ninel Revenco[1,2]

LIPOMUL MEDIASTINAL LA COPII: CONSIDERAȚII CLINICE ŞI DIAGNOSTICE PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC

[1]*Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

[2]*IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)*

[3]*Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”, Clinica Pediatrie*

Summary

MEDIASTINAL LIPOMA IN CHILDREN: CLINICAL AND DIAGNOSTICS CONSIDERATIONS ON THE EDGE OF A CASE.

Key words: mediastinum , lipoma, pediatrics

Intrathoracic lipomas are one of the least common tumours encountered in pediatrical practice. Despite its rarity, intrathoracic lipomas can be clinically important and may lead to serious illness by virtue of their size and location. Because lipomas are soft and pliable, patients are usually asymptomatic. Most of the mediastinal lipomas are found incidentally on a routine chest X-ray investigation , obtained for another reason. But they may grow to enormous size and result in pressure symptoms. The authors present a clinical case of a child aged 4 years in which the basis of clinical and paraclinical methods established diagnosis of mediastinal lipoma.

Резюме

ЛИПОМЫ СРЕДОСТЕНИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НА ОСНОВЕ ОДНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.

Ключевые слова: средостение, липома, педиатрия

Липомы средостения являются наименее распространенными из доброкачественных опухолей , которые встречаются в педиатрической практике. Несмотря на редкость, медиастинальные липомы клинически опасны, в зависимости от своего расположения и от размеров. Благодаря своей структуре, липомы средостения как правило проявляются бессимптомно. Наиболее часто они выявляются на рентгенологическом исследовании грудной клетки , проводимых с другой целью. Важность ранней диагностики липом связано с риском роста и сдавление соседних органов и структур. В работе авторами представлен клинический случай ребенка 4лет, у которого на основании клинических и лабораторных данных была выявлена липома средостения.

Introducere. Lipoamele sunt tumorile benigne mezenchimale cel mai frecvent întâlnite, care seamănă histologic cu țesutul adipos matur, însă prezența capsulei fibroase ajută la diferențierea lor de simplele agregări grăsoase. [1]

Tumorile țesutului adipos în cavitatea toracică sunt clasificate de John Politis în 5 grupuri, în funcție de localizare: parenchimatoase, mediastinale, endobronhiale, cardiace şi pleurale. [4]

Tumorile benigne ale mediastunului sunt destul de rare în practica pediatrică.

Lipomul mediastinului este una dintre cele mai

rare tumori benigne şi constituie 0,3% din toate tumorile mediastinale. [2] Într-un studiu efectuat de Jensen şi colab. , care au evaluat 3502 de tumori intratoracice, au fost depistate doar trei cazuri de lipoame medastinale.

Spre deosebire de lipoamele subcutanate , lipoamele mediastinale sunt, de obicei solitare. Cu toate acestea, există cazuri ocazionale de lipoame mediastinale multiple.[4] Acestea pot apărea în toate grupele de vârstă şi implică ambele sexe în mod egal.

Factorul etiologic implicat în formarea lipomului este tulburare sistemică a metabolismului în ţesutul adipos. Printre cauze posibile se mai discută bolile hepatice, hipotiroidia, involuţia timusului şi procesele paraneoplastice.[5,6]

Majoritatea tumorilor mediastinale au o perioadă de latenţă clinică prelungită în cursul căreia pot fi descoperite prin examene radiologice întâmplătoare. Ulterior ele se manifestă prin disfuncţia organelor şi formaţiunilor mediastinale comprimate sau prin prezenţa semnelor clinice de compresiune, de invazie a structurilor vecine. În general chisturile şi tumorile benigne tind să deplaseze şi să comprime organele canaliculare vecine, fără însă a le întrerupe funcţia, cum fac de regulă tumorile maligne şi anevrismele aortice. Cele mai frecvente simptome generate de compresiunea sau invazia organelor mediastinului sunt: tusea (60%), dureri în piept (30%), febră / frisoane (20%) şi dispnee (16%). La copii lipoame mediastinale sunt diagnosticate în cazul unui episod de infecţie respiratorie acută prin efectuarea radiografiei cutiei toracice. [3,4]

Semnele radiografice majore care sugerează lipom mediastinal sunt reprezentate de deformarea mediastinală cu aspect simetric sau asimetric, prin prezenţa unor opacităţi cu localizare la nivelul sinusurilor cardiofrenice anterioare, în cazul leziunilor localizate, modificări de tipul unor opacităţi omogene, bine delimitate, de intensitate mediastinală şi submediastinală, nespecifice; cu sau fără modificări infiltrative pneumonice în ariile pulmonare, dar nici unul din aceste simptome nu este definitoriu pentru stabilirea diagnosticului cert. Cea mai sigură metodă noninvazivă în stabilirea diagnosticului lipoamelor mediastinale este tomografia computerizata (CT), care permite a identifica în mod clar ţesutul adipos. El se caracterizează printr-o rată scăzută de absorbţie a razelor X, având densitate de la -30 până la -110 HU. CT rămâne metoda cea mai informativă în diagnosticul preoperator al lipoamelor mediastinale. [2,3] Lipomul mediastinal nu trebuie confundat cu lipomatoza mediastinală, care este caracterizată prin acumularea de grăsime depistată la pacienţi cu sindromul Cushing sau în timpul administrării exogene de corticosteroizi.

Luând în considerare tabloul clinic asimptomatic al lipoamelor mediastinale şi faptul că ele sunt destul de rare în practica pediatrică, dar au un risc înalt pentru viaţa pacienţilor, vă prezentăm un caz clinic rezolvat de noi.

Prezentare de caz clinic.

Copilul A , în vârstă de 4 ani şi 6 luni, a fost internat în IMSP SCMC „V. Ignatenco" cu următoarele acuze: febră 39,3 ˚C, tuse semiproductivă, alterarea stării generale, cu semne de sindrom toxiinfecţios (apatie, anorexie, greţă) şi semne de insuficienţă respiratorie (tahipnee, dispnee).

Din istoricul bolii : copilul se consideră bolnav de 5 zile, cu debut acut, care se manifesta prin semne catarale şi febră (39˚C) persistentă. La domiciliu a urmat tratament antipiretic cu Paracetamol. În următoarele zile starea generală a copilului este cu agravare (febra persistă, apare tusea semiproductivă, semnele sindromului toxiinfecţios devin mai pronunţate). În legătură cu faptul progresării tabloului clinic, copilul se adresează la IMSP SCM „V. Ignatenco" şi se internează în secţia de Pneumologie pentru diagnostic şi tratament.

Studiul antecedetelor eredocolaterale şi personale fiziologice oferă informaţiile următoare : copilul este născut din I sarcină, care a evoluat normal, până la termen de 40 de săptămîni, naştere naturală, fără complicaţii. Indicii fizici ai copilului la naştere au fost: m=3500 g, t=51 cm. A fost vaccinat conform calendarului. Anamneza patologică : copilul nu se consideră ca frecvent bolnav. În supravegherea medicilor specialişti nu se află. Ananmneza alergologică,eredocolaterală, epidemiologică : neagravată.

Dezvoltarea fizică a copilului este armonioasă, corespunde vârstei calendaristice. M=16 kg, corespunde percentilei 28 %, t=110 cm, corespunde percentilei 75%, constituţia normostenică.

Datele examenului clinic obiectiv au relevat următoarele modificări: tegumentele palide, calde. Limba saburală. Istmul faringian hiperemiat, granulat, cu amigdalele hipertrofiate de gr I-II. Respiraţia nazală dificilă, rinoree seroasă. Palpator, freamăt vocal accentuat, percutor submatitate pe stânga. Tabloul auscultativ pulmonar relevă respiraţie aspră bilaterală, raluri sibilante difuze şi crepitante pe stânga, FR –34 r/min. SpO_2 = 94%. Tabloul auscultativ precordial a notat o atenuare sonoră a zgomotelor cardiace, cu FCC –132 b/min.

Examenele paraclinice au evidenţiat următoarele modificări: hemograma : Hb –112 g/l, eritrocite – $4,49*10^{12}$ g/l, leucocite – $14,0*10^{9}$ g/l, nesegmentate – 6%, segmentate – 34%, eozinofile – 2%, limfocite – 46%, monocite – 12%, VSH –19mm/oră. Analiza general a urinei: densitatea 1020, reacţia acidă, protein negative, corpi cetonici pozitiv (+++), epiteliu 0 –1c/v, leucocite 1 –2 c/v. Frotiu din n/faringe : Br. Cataralis 10^{6}. Radiografia cutiei toracice: Pe stânga focare pneumonice confluente în partea medie-bazală. Formaţiune de volum a mediastinului pe stânga. (Limfom?)

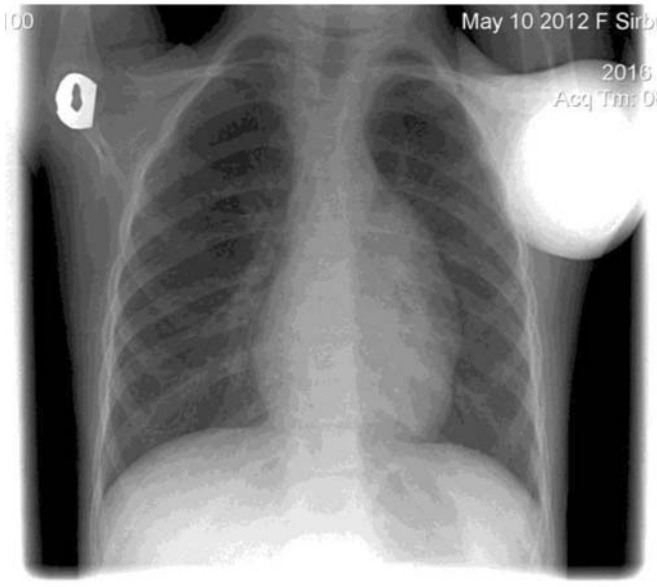


Fig.1. Radiografia cutiei toracice (proiecție frontală): Formațiune de volum a mediastinului anterior superior din stânga.

Fig.2. Radiografia cutiei toracice (proiecție sagitală): Formațiune de volum a mediastinului anterior superior din stânga.

ECG: ritm sinusal, regulat, AE verticală. EcoCG: Cavitățile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS este normală. PVM grI (fiziologic). Insuficiența valvei pulmonare grI (fiziologic). Insuficiența valvei tricuspide grI (fiziologic). Copilul a fost consultat de medicul ORL cu confirmarea Amigdalitei acute catarale de etiologia Br. cataralis.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic s-a efectuat CT pulmonar, unde se vizualizează o formațiune de volum în mediastinul anterior, superior – mediu, pe stânga. Dimensiuni aproximative: 5*3 cm în plan axial şi 8 cm în plan coronarian. Formațiunea prezintă un contur clar, neregulat (uşor lobulat). Structura internă este neomogenă, preponderent lipidică, cu densitate variată de la (-10HU) la (-100HU) . La nivelul formațiunii pericardul nu este diferențiat. Se observă o extensie a formațiunii superior posterior de vena brahiocefalică stângă, între trunchiul brahiocefalic şi vena jugulară internă stângă 20*10 mm.

Concluzia CT: Formațiune de volum a mediastinului anterior mediu-superior. Aspect tomografic pentru lipom. Diagnostic diferențial cu liposarcomul şi lipomul intrapericardial bine diferențiat.

S-a efectuat consultația medicul chirurg pediatru pentru aprecierea metodei de tratament. Luând în considerare vârsta pacientului, datele obiective şi datele din investigații paraclinice (aspectul, localizarea, dimensiunile formațiunei de volum în mediastin) s-a decis de a monitoriza şi evalua în dinamică formațiunea de volum.

În secție copilul a urmat tratament antibacterian şi tratament simptomatic, pentru rezolvarea procesului inflamator în plămâni.

Fig.3. Tomografie computerizată (proiecție axială): Formațiune de volum a mediastinului anterior superior din stânga.

Copilul se externează în stare satisfăcătoare cu monitorizarea în dinamică a formațiunii de volum, cu următorul diagnostic clinic: Formațiune de volum a mediastinului anterior superior din stânga. Lipom posibil. Bronhopneumonie pe stânga, evoluție acută, complicată cu IR gr I. Amigdalită acută catarală de etiologie Br.cataralis.

Discuții: Cazul clinic expus confirmă opinia că majoritatea lipoamelor mediastinale sunt asimptomatice clinic (sunt descoperiri radiologice spontane). În pofida faptului că lipoamele mediastinale sunt rare în pediatrie, este necesar un nivel înalt de suspiciune pentru diagnosticul precoce şi elaborarea la timp a tac-

ticii de conduită referitor la lipoamele mediastinale la copii. Asigurarea diagnosticului precoce şi tratamentul sunt căile de obţinere a succesului medical pentru reducerea mortalităţii, precum şi pentru ameliorarea calităţii vieţii pacienţilor.

Concluzie: Lipoamele mediastinale sunt cele mai rare formaţiuni în practica pediatrică, din patologia mediastinului. Cel puţin jumătate dintre pacienţii cu lipoame mediastinale sunt asimptomatice şi leziunile sunt detectate cu ocazia efectuării unor radiografii pulmonare pentru alte scopuri. Evaluarea implică proceduri imagistice speciale, de regulă CT, care este investigaţia noninvazivă cea mai indicate în evaluarea patologiei mediastinale. Diagnosticul definitiv necesită examinări de ţesuturi obţinute prin biopsie. Există 2 metode principale de tratament: medicamentos şi chirurgical. Tactica de tratament depinde de localizarea şi dimensiunile lipomei.

Bibliografie

1. Kim YH, Reiner L. Ultrastructure of lipoma. Cancer. 1982; 50: 102-106.
2. Nishio S1, Oda M, Matsumoto I, Tamura M, Shimizu Y, Watanabe G. Primary anterior mediastinal huge lipoma: report of a case. KyobuGeka. 2010 May;63(5):426-9.
3. Park DR, Vallieres E: Tumors and cysts of the mediastinum. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine,W.B Saunders Company 2005, an imprint of Elsevier, 4th edition, section P, chapter 71
4. Politis, J., Funahashi, A. Gehlsen, J.A., Decock, P. et al. Intrathoracic lipomas. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1979 : 77 (4), 550-556.
5. Beau V. Duwe, MD; Daniel H. Sterman, MD. Tumors of the Mediastinum* FCCP; and Ali I. Musani, MD, FCCP (CHEST 2005; 128:2893–2909)
6. Грона В.Н., Литовка В.К., Журило И.П., Латышов К.В. Опухоли и опухолеподобные образования у детей. — Донецк:Норд-Пресс, 2010. — 364 с.

●

© Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu

Emilia Rob[1], Luminița Dobrotă[1,2], Corina Cazan[1,2], Bogdan Neamțu[1,2], Mihai Leonida Neamțu[1]

MICROBIOTA INTESTINALĂ LA COPILUL EUTROFIC VERSUS COPILUL OBEZ

[1] *Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu*
[2] *CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu*

Summary

THE GUT MICROBIOTA IN EUTROPHIC AND OBESE CHILDREN

Key words: precocious antibiotherapy, repeatedly cures, obesity.

It is presented a study which included obese patients who received different cures of broad-spectrum antibiotics in the few first years of life. It has been shown that the antibiotics administrated in the first year of life, and repeatedly, have an long-term and extremely influence on child weight.

Introducere. Studii recente au demonstrat că antibioterapia cu spectru larg iniţiată în primii doi ani de viaţă predispune la obezitate cu debut precoce (înaintea vârstei de 5 ani). Acest proces este datorat modificărilor din microbiota intestinală înainte de maturizarea completă a acesteia (apreciată a se definitiva în jurul vârstei de 4 ani). Interesul pentru această temă este amplificat de "escaladarea" antibioterapiei, concomitent cu creşterea velocităţii obezităţii în România.

Material şi metode de investigaţie. Un studiu efectuat în 2016 în Clinica Pediatrie Sibiu a cuprins pacienţi cu vârsta cuprinsă între 3-7 ani, internaţi pentru patologie curentă şi ai căror aparţinători ofereau date despre dietă şi stil de viaţă, precum şi un istoric complet al antibioterapiei administrate. Nu au fost incluşi cei cu istoric familial de obezitate, cu istoric personal de patologie sau medicaţie cronică cu impact asupra controlului greutăţii. Au fost studiaţi următorii parametri: greutatea şi talia la momentul internării, vârsta la care a fost administrat primul antibiotic, numărul de cure de antibiotice şi vârsta la care au fost administrate, date despre microbiota intestinală, date

despre metabolomice (colesterol, trigliceride, etc.). Supraponderea a fost interpretată ca o valoare a indicelui de masă corporală cuprinsă între percentilele 85 şi 95, iar obezitatea peste percentila 95.

Rezultatele investigaţiilor. Studiul a cuprins 546 pacienţi: 108 (19,8 %) – grupul de obezi şi 438 (80,2 %) – grupul control. În grupul de obezi, 48 pacienţi aveau vârsta de 3 ani, 30 vârsta de 5 ani şi 30 vârsta de 7 ani; 6 (5,5 %) pacienţi (obezi) nu au primit niciodată antibiotice, iar 102 (94,5 %) au primit antibiotice în cure variate: 18 pacienţi în primul an de viaţă, 54 în primii 2 ani de viaţă şi 30 în primii 3 ani de viaţă sau peste această perioadă; 36 (35,2 %) pacienţi au primit o singură cură de antibiotice, iar 66 (64,8 %) între 2-18 cure.

Discuţii. Antibioterapia "per se" pare să nu influenţeze greutatea înaintea vârstei de 7 ani (p 0,17). Oarecum contradictoriu, antibioterapia iniţiată în primii 2 ani de viaţă influenţează greutatea în jurul vârstei de 5 ani (p 0,04) şi 7 ani (p 0,05), fără vreo influenţă asupra greutăţii la vârsta de 3 ani (p 0,26).

În mod inexplicabil, antibioterapia iniţiată în primul an de viaţă are o extrem de mare influenţă doar asupra greutăţii din jurul vârstei de 7 ani (p 0,000**).

Curele multiple de antibiotice "per se" par să nu influenţeze greutatea (p 0,15), ci doar în situaţia în care prima cură de antibiotice este iniţiată în primul an de viaţă influenţa devine extremă (p 0,000**).

Cele mai recente date din literatura de specialitate atrag atenţia asupra implicării microbiotei intestinale în controlul greutăţii corporale, a homeostaziei energetice şi inflamaţiei, alterarea microbiotei predispunând la stocarea de energie, respectiv la obezitate. Pe de altă parte, probioticele şi prebioticele modulează compoziţia microbiotei intestinale, întreţinând o greutate corporala normală.

Inocularea bacteriană iniţială survine în momentul declanşării naşterii, încă din momentul parcurgerii filierei pelvi-genitale, proces perpetuat în timpul alăptării de către bacteriile din laptele matern şi pielea sânului şi susţinut de galactooligozaharidele din formulele de lapte. Se pare că bacteriile de la nivelul pielii părinţilor (*Staphylococcus aureus* coagulazonegativ) contribuie în mod esenţial la colonizarea timpurie şi de lungă durată a intestinului sugarului, iniţiind inflamaţia de grad scăzut, cu rol în declanşarea obezităţii (mecanismul fiziopatologic major de producere a obezităţii). Acelaşi rol pare să îl joace şi speciile de *Bifidobacterium*.

În final, în jurul vârstei de 4 ani, microbiota intestinală se maturizează complet, fiecare individ putând dezvolta o microbiotă unică, stabilă până la vârsta de adult (sănătos). Microbiota intestinală este compusă din trilioane de bacterii, aparţinând în principal diviziilor *Firmicutes* şi *Bacteroides*. Studiile au demonstrat la persoanele obeze modificări ale raportului *Firmicutes/Bacteroides*, cu predominanţa bacteriilor din divizia *Firmicutes*. Unele studii, folosind tehnica PCR cantitativă – qRT PCR (considerată "gold standard"), au demonstrat concentraţii scăzute ale grupului *Bacteroides fragilis* şi crescute ale *Lactobacillus spp*. şi *Staphylococcus spp*. în materiile fecale ale copiilor obezi. Aceste modificări ale microbiotei intestinale au fost corelate pozitiv cu markerii inflamatori sanguini (proteina C reactivă). Modificările microbiotei intestinale pot induce obezitate prin implicarea mecanismului de secreţie a hormonilor care reglează saţietatea: cel mai afectat este peptidul 1 glucagon-like, acesta fiind stimulat de prebiotice.

Concluzii. Curele de antibiotice cu spectru larg , multiple şi iniţiate precoce, au repercusiuni asupra greutăţii copilului, printre alte cauze. Cu cât antibioticul este administrat mai precoce (la vârsta de sugar), cu atât obezitatea poate persista mai mult timp. Cu cât antibioticul este administrat mai timpuriu (în primul an de viaţă) şi în mod repetat, influenţa asupra greutăţii copilului devine extrem de semnificativă. Lipsa datelor biologice (despre microbiota intestinală şi metabolomice) dovedeşte faptul că influenţa antibioterapiei (precoce) şi obezitate nu este foarte bine cunoscută în practica curentă.

Bibliografie

1. **Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C., Goossens H., Desager K.N., Vankerckhoven V.** Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. Gut Pathog. 2013;5 doi: 10.1186/1757-4749-5-10.

2. **Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A**. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. Int. J. Obes. 2012;36:752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.

3. **Forssten S.D., Korczynska M.Z., Zwijsen R.M., Noordman W.H., Madetoja M., Ouwehand A.C.** Changes in satiety hormone concentrations and feed intake in rats in response to lactic acid bacteria. Appetite. 2013;71:16–21. doi: 10.1016/j.appet.2013.06.093.

4. **Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P:** Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii. Int J Obes (Lond) 2012

5. **Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M.** The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: A randomized triple-masked controlled trial. Int. J. Food Sci. Nutr. 2013;64:687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.

6. **Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M**. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia 2010, 53:606-613

© Florin Cenuşa, Viorelia Vioară, Rodica Selevestru, Liuba Neamţu, Petru Martalog, Adrian Rotari, Svetlana Şciuca

Florin Cenuşa[1], Viorelia Vioară[1], Rodica Selevestru[1], Liuba Neamţu[1],
Petru Martalog[1], Adrian Rotari[1], Svetlana Şciuca[1,2]

PARTICULARITĂŢILE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIILOR ATIPICE LA COPII

[1]*Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii),*
[2] *IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)*

Summary

THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF ATYPICAL PNEUMONIAS IN CHILDREN

*We have performed a retrospective analysis of 177 case reports of patients with the diagnosis of pneumonia who were admitted in the Pneumology Department of the Institute of Mother and Child. Atypical infection (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*) was diagnosed using immunoferment analysis. We have observed preponderant affection of rural children comparatively to these urban, predominance of male sex in affection with chlamydiae and female sex in affection with mycoplasma and their association. The affection with chlamydiae in summer time and mycoplasma in winter and early age in the structure of atypical pneumonia morbidity predominated. The peculiarities of laboratory and instrumental changes, characteristic for this pathology, also were presented.*

Резюме

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

*В работе представлены результаты ретроспективного анализа 177 больных детей с пневмонией, которые были госпитализированы в отделении пульмонологии Института Матери и Ребенка. Атипичная инфекция (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*) была диагностирована с помощью иммуноферментного анализа. Мы наблюдали преимущественное поражение сельских детей в сравнении с городскими, преобладание мужского пола при поражении хламидиями и женского при поражении микоплазмой и их ассоциацией. Преобладало поражение хламидиями в летнее время и микоплазмой в зимнее и раннего возраста в структуре заболеваемости атипичной пневмонией. Также были представлены особенности лабораторных и инструментальных изменений, характерные для данной патологии.*

Actualitatea temei. În ultimii 10 ani la copii a crescut numărul cazurilor de pneumonii comunitare de etiologie atipică, care constituie 7-20% din numărul total de pneumonii cu factorul etiologic determinat, iar în rândurile copiilor ce frecventează instituţiile preşcolare şi preuniversitare – până la 50% [4, 7]. Este stabilit impactul infecţiei cu *Mycoplasma pneumoniae* şi în grupul copiilor de vârstă mică, consideraţi ca agenţi patogeni importanţi (33,8%) în realizarea afecţiunilor inflamator-infecţioase bronhopulmonare inferioare la aceşti copii [6]. Lipsa semnelor clinice şi radiologice patognomice ale acestei infecţii face deseori dificil diagnosticul clinic. Depistarea agentului patogen argumentează administrarea tratamentului antibacterian raţional şi prevenirea dezvoltării complicaţiilor pulmonare şi extrapulmonare.

Scopul lucrării. Studierea particularităţilor clinico-paraclinice la copiii cu pneumonie comunitară atipică de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* şi *Chlamydia pneumoniae*.

Materiale şi metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fişelor a 177 pacienţi cu pneumonie comunitară, internaţi în Clinica Pneumologie a IMSP IMC. Fişele de observaţie clinică ale pacienţilor cu pneumonie atipică au fost analizate conform unei anchete ce a permis aprecierea frecvenţei pneumoniei atipice în funcţie de vârsta copiilor şi de mediul de trai. La evaluarea afectării pulmonare s-a ţinut cont de localizare, severitatea maladiei, complicaţii. În scop diagnostic s-a efectuat hemoleucograma şi radiografia toracică.

Copiii au fost examinaţi serologic la prezenţa infecţiilor atipice (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*). Aprecierea concentraţiilor IgM şi IgG pentru fiecare infecţie s-a realizat prin analize imunoenzimatice (ELISA).

Rezultatele au fost analizate utilizând programul *Microsoft Excel*.

Rezultate. Determinarea etiologiei în afecţiunile respiratorii continuă să fie o provocare, deoarece datele cercetărilor bacteriologice sunt obţinute cu întârziere. Prin urmare, antibioterapia empirică este tactica terapeutică de iniţiere în infecţii bronhopulmonare la copii. Infecţia cu agenţi atipici comportă o varietate a

simptomatologiei respiratorii cu multiple aspecte clinice şi dificultăţi diagnostice.

Cercetarea efectuată retrospectiv a avut ca scop studierea infecţiei atipice în funcţie de diferiţi parametri. Pneumoniile cauzate de *Ch. pneumoniae* predomină în 56,1% cazuri la băieţii din studiu *versus* 43,9% cazuri la fete. Infecţia combinată a fost confirmată mai frecvent la fete (59,1% cazuri) comparativ cu băieţii (40,9% cazuri). Aceeaşi tendinţă s-a constatat în infecţia cu *M. pneumoniae* (fete – 58,8 % şi băieţi – 41,2% cazuri). După mediul de trai, în toate cazurile prevalează copiii din mediul rural - peste 70% cazuri.

Infecţia atipică *Ch.pneumoniae, M.pneumoniae* solitară sau mixtă în cercetarea actuală a fost apreciată cu variaţii de 20-40% cazuri la copiii sub 3 ani şi la preşcolari (tab. 1). La copiii cu vârsta cuprinsă între 7-18 ani frecvenţa infecţiei atipice este mult mai redusă. Conform recomandărilor protocolului clinic naţional al pneumoniilor comunitare la copii, tratamentul empiric cu macrolide este recomandat copiilor de 1-6 luni şi mai mari de 5 ani [8]. Posibil infecţia respiratorie atipică la copiii de 7 – 18 ani realizează o simptomatologie ce nu necesită tratament în condiţii de staţionar.

Tabelul 1.

Numărul copiilor cu pneumonie din fiecare categorie de vârstă

Vârsta	*Chlamydia pneumoniae*	*Chlamydia + Mycoplasma*	*Mycoplasma pneumoniae*
Sugari	30,4% (25 copii)	15,9% (7 copii)	29,4% (15 copii)
Antepreşcolar	39% (32 copii)	40,9% (18 copii)	35,3% (18 copii)
Preşcolar	20,7% (17 copii)	31,8% (14 copii)	23,5% (12 copii)
Şcolar mic	7,3% (6 copii)	6,8% (3 copii)	5,8% (3 copii)
Şcolar mare	2,4% (2 copii)	4,5% (2 copii)	5,8% (3 copii)

Particularităţile evoluţiei maladiei au stat la baza suspectării clinice a pneumoniilor atipice la copii din lotul studiat prin: persistenţa tusei uscate de la 5 zile până la 2 săptămâni, evidenţa la CMF cu afecţiuni repetate ale sistemului respirator (bronşite acute obstructive, bronhopneumonii), prezenţa *wheezing*-ului, sindromului bronhoobstructiv, sindromului febril cu temperatură subfebrilă sau febră prelungită în pofida tratamentului antibacterian cu antibiotice (peniciline semisintetice, cefalosporine) aplicat.

La toţi copiii din studiu, indiferent de etiologia infecţiei atipice solitară sau mixtă, pneumonia comunitară a fost complicată cu sindromul bronhoobstructiv şi sindromul insuficienţei respiratorii acut de grad uşor sau moderat. Conform studiilor internaţionale, în 30% cazuri infecţia atipică poate fi *trigger*-ul *wheezing*-ului, fiind responsabilă şi de exacerbările astmului bronşic la copil [2, 5].

O serie de complicaţii (pleurezie, atelectazie pulmonară, encefalopatie, dermatită) s-au produs la copii cu vârsta de 1-8 ani, iar complicaţiile gastrointestinale (afectarea secundară a pancreasului, hepatomegalie) au fost depistate la copiii de 1 - 6 ani.

Durata spitalizării în majoritatea cazurilor (fig. 1) este de la 5-10 zile, cu ameliorarea simptomatologiei şi continuarea tratamentului ambulatoriu. S-a constat însă că în infecţia cu *M. pneumoniae* durata de spitalizare în cazul a 25% copii cu complicaţii pulmonare (pleurezie, component atelectatic) a fost egală cu 10 – 15 zile. Doar în 2,3% cazuri copiii evaluaţi au avut o durată de spitalizare mai mare de 15 zile.

Analiza rezultatelor hemoleucogramei a evidenţiat leucocitoză şi VSH crescută la mai mult de 63,2% cazuri, o deviere spre stânga cu granulocite neutrofile nesegmentate şi segmentate crescute. La copiii cu infecţia *M. pneumoniae* în 20% cazuri s-a constatat limfocitoză. În 36% din cazuri – reducerea hemoglobinei de grad uşor. Infecţia atipică cu *Ch. Pneumoniae, M. pneumoniae* forma solitară sau mixtă la copiii cu pne-

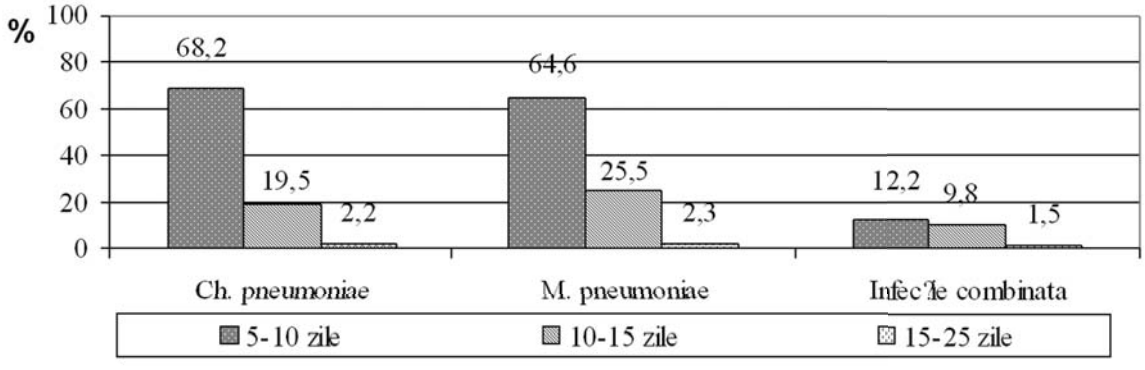


Fig.1. Durata simptomatologiei de la internarea copiilor cu pneumonie de etiologie atipică

umonie comunitară în 13% cazuri iniţiază un răspuns imun cu eozinofilie lejeră.

Progresele în detectarea *Mycoplasma pneumoniae* prin utilizarea reacţiei de polimerizare în lanţ – *PCR* (***P**olymerase **C**hain **R**eaction*) pentru sinteza *in vitro* a ADN-ului microorganismului, prin reacţii serologice şi bacteriologice sau de cultură au făcut posibilă aprecierea impactului infecţiei ca un agent patogen uman. Cele mai multe infecţii atipice în condiţii clinice nu au un diagnostic microbiologic, deoarece lipsesc metode rapide, sensibile, specifice şi la un preţ rezonabil. Practic, testele serologice rămân cele mai accesibile prin care infectiile atipice sunt diagnosticate pe o scară largă [9].

În studiul nostru au fost analizate rezultatele serologice ale imunoglobulinelor M şi G pentru infecţiile atipice cu valori pozitive în diferite combinaţii (tab. 2). Astfel, la 82 de copii (46,8% cazuri) s-a identificat infecţia cu *Chlamydia pneumoniae*, la 44 de copii (24,8% cazuri) – infecţia atipică mixtă cu *Chlamydia pneumoniae* şi *Mycoplasma pneumoniae*, iar la 51 de copii (28,4% cazuri) – infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Tabelul 2.

Prezenţa răspunsului serologic anti-*Mycoplasma pneumoniae şi Chlamidia* pneumoniae la copiii din studiu.

Agentul patogen	Suspiciune de infecţie curentă (mai probabil infecţie primară)	Seroprevalenţă (infecţie în antecedente) şi/sau purtător	Infecţie curentă, infecţie secundară şi/sau seroprevalenţă
	Ig M (+), Ig G (-)	Ig M (-), Ig G (+)	Ig M (+), Ig G (+)
	%/abs	%/abs	%/abs
Chlamydia pneumoniae (n=82 copii)	78% (64 copii)	3,6% (3 copii)	18,3% (15 copii)
Mycoplasma pneumoniae şi *Chlamidia pneumoniae* (n=44 copii)	38,6% (17 copii)	31% (14 copii)	- 6,8% (3copii) toate pozitive - 22,7% (10 copii) IgM şi IgG pozitiv la *Chlamydia* şi IgM pozitiv la *Mycoplasma*
Mycoplasma pneumoniae (n=51 copii)	58,8% (30 copii)	15,7 % (8 copii)	25,5% (13 copii)

Testele serologie cele mai des utilizate permit aprecierea concentraţiilor Ig A, M, G pentru infecţia atipică şi au o sensibilitate de 92% şi o specificitate de 95%. Ele sunt mai sensibile decât cultura pentru detectarea infecţiei acute atipice şi pot fi comparabile prin sensibilitate cu *PCR*, în cazul pacienţilor cu un sistem imunitar funcţional [9].

Determinarea combinată a anticorpilor specifici IgG, IgM şi IgA facilitează diagnosticul serologic al infecţiei. În reinfecţie anticorpii IgM sunt adesea negativi [1]. Prezenţa doar a anticorpilor IgG în ser sugerează că infecţia a avut loc în trecut. Nivelul crescut de IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae*, analizat separat, poate fi interpretat ca dovadă a infecţiei acute, deoarece aceşti anticorpi apar la o săptămână de la infecţia iniţială şi cu aproximativ două săptămâni înainte de apariţia anticorpilor IgG . La copii prezenţa IgM este considerată semnificativă pentru infecţia acută sau curentă, comparativ cu adulţii la care infecţia acută se poate realiza doar prin IgG pozitivă [3].

Simptomatologia la copiii din studiu a fost variată, incluzând semne de afectare a căilor respiratorii inferioare cu diferită localizare şi arie de afectare bronhopulmonară.

La copiii infectaţi cu *M. pneumoniae,* ca şi la cei infectaţi cu *Ch. pneumoniae,* predomină afectarea pulmonului drept (fig. 2), probabil din cauza particularităţilor anatomice ale arborelui bronşic care determină o drenare mai dificilă în unele sectoare ale pulmonului. La copiii cu infecţie atipică mixtă se atestă

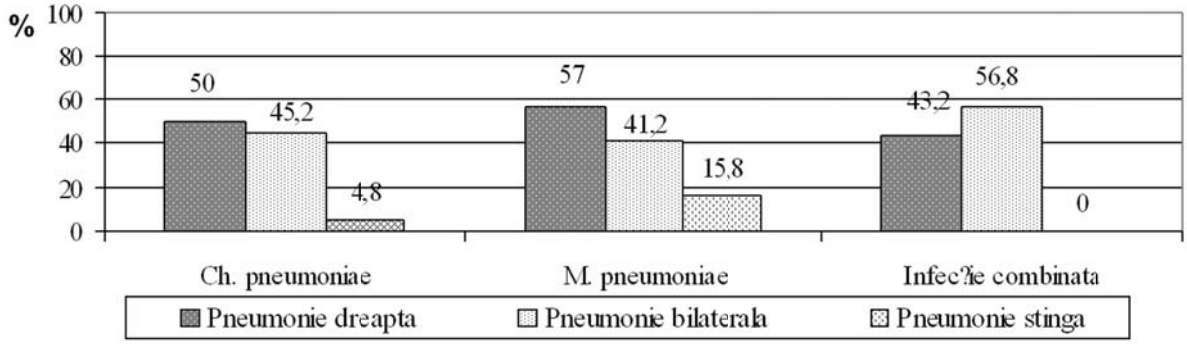


Fig.2 Frecvenţa proceselor inflamator-infecţioase pulmonare în funcţie de localizare

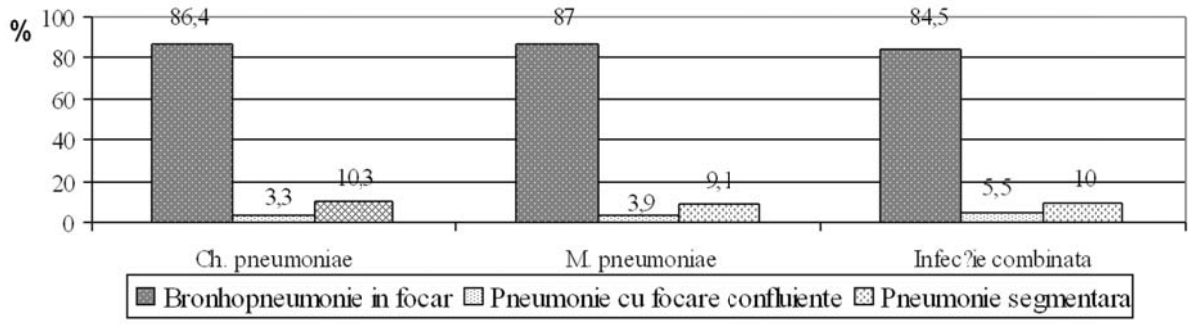


Fig.3 Variante clinico-morfologice ale pneumoniilor comunitare cu infecţie atipică

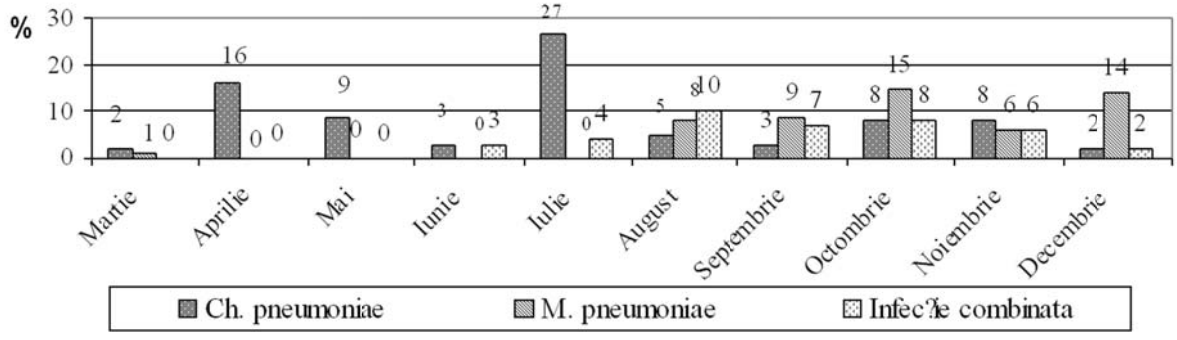


Fig.4 Frecvenţa infecţiei atipice la copiii cu pneumonie pe parcursul anului

mai des afectarea bilaterală pulmonară, asociată cu o simptomatologie mai severă şi în 34% cazuri cu complicaţii. Astfel, la aceşti copii vindecarea este mai îndelungată.

În toate variantele etiologice ale infecţiei atipice predomină bronhopneumoniile în focar, celelalte forme prezentând cazuri unice (fig. 3).

Infecţia cu *Ch. pneumoniae* dezvoltă pneumonii la copii mai frecvent în lunile aprilie-iulie, iar în lunile octombrie-decembrie – *M. pneumoniae.* Infecţia atipică mixtă predomină la copiii cu pneumonii în lunile august – octombrie (fig. 4).

Impactul infecţiei respiratorii atipice asupra morbidităţii pediatrice este prezentată în sursele de literatură prin rezultate controversate în funcţie de vârstă, manifestări clinice şi paraclinice.

Concluzii. Tabloul clinic, modificările radiologice în pneumonia cu *M. pneumoniae, Ch. pneumoniae* sunt orientative, nespecifice, fapt ce nu permite un diagnostic în termene optime. Infecţia de etiologie atipică curentă este confirmată prin IgM pozitive, IgG pozitive sau negative, clinic se manifestă preponderent prin pneumonii lobulare, fiind depistată pe tot parcursul anului.

Bibliografie

1. **Betty A. Forbes, et all.** Cell Wall-Deficient Bacteria: Mycoplasma and Ureaplasma. In Diagnostic Microbiology. USA, 11ed. 2002; 47: 525-529

2. **Johnston S.** Chlamydophila pneumoniae and *Mycoplasma pneumoniae* a role in asthma pathogenesis? In: Am. J. of Resp.Crit. Care Med. 2005, (172), p. 1078-1089

3. **Matti E. et all.** Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. J. Clin. Microbiol. 1998 Nov; 36(11): 3155–3159

4. **Michael Harris, et al.** Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. J. Thorax. 2011. Vol. 66. Supp. 2. P. 1-23

5. **Mihalca Man Sorina.** Aspecte clinice ale wheezingului recurent la copil. În: Conexiuni medicale 2008, 10 (3-4): p.8-11

6. **Nariai A.,** M. pneumoniae infection in hospitalized children with acute pneumonia under the Mycoplasma epidemic. Kansenshogaku Zasshi. 2004;78(6):496-502

7. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. J Trop Pediatr 2006; 52:173e8.56

8. **Şciuca S., Neamţu L.** Pneumonia comunitară la copil. Protocol clinic naţional, Chişinău, 2016, 40 p

9. **Surender Kashyap, Malay Sarkar.** Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung. India. 2010. 27(2): 75–85

© Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

ARITMIILE CARDIACE LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ŞI SEMNE FENOTIPICE DE DISPLAZIE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)

Summary

ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Key words: arrhythmias, mitral valve prolapse, children.

Background: *studying of peculiarities of the arrhythmias in children with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia.*

Material and methods: *The carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral valve prolapse I and II degree and signs of connective tissue dysplasia, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of clinical, hemodynamic indicators and peculiarities of the arrhythmias in children with connective tissue dysplasia.*

Results: *Results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse with connective tissue dysplasia is accompanied by various clinical symptoms with prevalence of heart pains in 90,0 % and palpitations in 83,75 % cases. The analysis of results of an echocardiography has revealed prevalence of mitral valve prolapse, I degree in 95,62 % cases. Results of ECG Holter monitoring 24 hours have established: sinus tachycardia at 72,50 % of children (p <0,01), supraventricular premature contraction at 86,25 % (p <0,001) and ventricular premature contraction at 18,75% (p <0,05) of children with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia .*

Conclusions: *Mitral valve prolapse is a pathologic anatomic and physiologic abnormality of the mitral valve apparatus affecting mitral leaflet motion. Mitral valve prolapse find out in children with frequency from 2 % to 16 % of cases, more often at the age from 7 till 15 years with prevalence at girls in a parity (boys, girls 1:2). The principal physical finding is a midsystolic click, which frequently is followed by a late systolic murmur. Although echocardiography is the most useful mode for identifying mitral valve prolapse. Results of ECG Holter monitoring 24 hours have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied with presence of arrhythmias: supraventricular and ventricular premature contraction.*

Резюме

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КРАПАНА И ФЕНОТИПИЧНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ключевые слова: нарушения ритма, пролапс митрального клапана, дети

Проведенное исследование включило 190 детей, в возрасте от 7 до 18 лет: I группа 160 (84,2%) детей с пролапсом митрального клапана (ПМК) I и II степени и признаками дисплазии соединительной ткани, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет, с изучением особенностей нарушения ритма. Результаты исследования выявили, что ПМК с признаками дисплазии соединительной ткани характеризовался преобладанием болей в сердце (90,0%) и сердцебиениями в 83,75% случаях. Анализ заключений эхокардиографии обнаружил ПМК I степени в 95,62% случаях. Данные ЭКГ Холтер мониторинга 24 часа установили: синусовую тахикардию у 72,50% детей (p<0,01), наджелудочковые экстрасистолы у 86,25% (p<0,001) и желудочковые экстрасистолы у 18,75% (p<0,05) детей. ПМК является патологическим и физиологическим нарушением аппарата митрального клапана, с поражением движения его створок. Встречается у детей с частотой от 2% до 16% случаях, чаще в возрасте с 7 до 15 лет, с преобладанием у девочек (2:1). Главным аускультативным признаком является средний систолический клик, часто сопровождаемый поздним систолическим шумом. Эхокардиография является основной в диагностике пролапса митрального клапана.

Результаты исследования выявили наличие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и признаками дисплазии соединительной ткани.

Introducere. Prevalența în populația generală a prolapsului de valvă mitrală se estimează a fi 1-2.5% [3,5,6]. Un studiu de cohortă *Framingham* (2008) a detectat o prevalență a acestei patologii de 2,4% [4]. Prevalența la copii a PVM constituie 1-2%, cu specificare la adolescenți 5-15%, 278 pacienți operați cu regurgitare mitrală au prezentat asistarea PVM în 43% cazuri [5].

Incidența PVM la copii variază de la 2% la 16% şi depinde de metoda de examinare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiagrafie) [1,7]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani, iar la vârste sub 10 ani se determină în proporții egale la băieței şi fetițe [8]. Tabloul clinic este variat şi poate fi prezentat de dureri precordiale în 10% cazuri, palpitații în 7,4%, sincope vasovagale 0,9%, dereglări scheletice în 2/3 cazuri [5].

Scopul studiului. Evaluarea particularităților dereglărilir de ritm la copiii cu prolaps de valvă mitrală şi semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv.

Material şi metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, dintre care 160 (84,2%) cu PVM gradele I şi II cu semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală şi dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) şi 30 (15,79%) copii sănătoşi. Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de 13,32±0,23 ani, pentru copiii din lotul martor vârsta medie a fost 12,2±0,72 ani (limita de vârstă cuprinsă între 7 şi 18 ani), diferența statistică fiind nesemnificativă (p>0,05). Pentru compararea rezultatelor obținute în urma acestui bloc de cercetări specifice, pacienții cu PVM şi semne de displazie a țesutului conjunctiv au fost divizați după vârsta la momentul examinării şi apartenența de sex. Copiii din lotul de bază au fost divizați în trei grupuri în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluşi copii cu vârstele cuprinse între 7-10 ani – 33 (20,62%) copii, în grupul II copii între 11-14 ani – 52 (32,50%) copii şi grupul III a fost constituit din pacienți aflați în perioada de pubertate tardivă cu vârsta 15-18 ani – 75 (46,88%) copii. După apartenența de sex, lotul pacienților cu PVM şi TFC a inclus 86 fete (53,75%) şi 74 băieți (46,25%). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [2]. Clasificarea PVM s-a efectuat în modul următor: gradul I – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriul stâng de la 2-3 mm până la 6,0 mm; gradul II – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriul stâng de la 6,0 mm până la 9,0 mm; gradul III – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriul stâng mai mare de 9,0 mm [10].

Copiii incluşi în studiu au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, ECG, ecocardiografia şi monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore.

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a inclus determinarea duratei monitorizării ECG medii; a frecvenței cardiace medii (FCC), maxime şi minime; a ritmului cardiac; episoadelor de tahicardie şi bradicardie sinuzală; prezenței pauzelor relative; evenimentelor supraventriculare şi ventriculare; evaluarea segmentului S-T.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a realizat prin metode standard de statistică variațională, semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii ce reprezintă loturile investigate s-a estimat conform criteriului *T-Stiudent*. Statistic concludente s-au considerat diferențele p<0,05, p<0,01, p<0,001.

Discuții. În conformitate cu obiectivele studiului inițiat, noi ne-am propus să particularizăm manifestările clinice ale PVM cu semne fenotipice la copii. Acuzele şi semnele clinice prezente la pacienți au fost divizate în: fenomene generale, cardiovasculare şi vegetative. Informația colectată cu referire la acest bloc de manifestări sugestive a fost redată în tabelul 1. Copiii din lotul martor au fost anchetați activ conform chestionarului elaborat.

Tabelul 1

Prevalența manifestărilor clinice

Semnele clinice atestate	Lot I (PVM şi semne fenotipice), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ2	Veridicitatea (p)
Emotivitate	146 (91,25)	13 (43,33)	42,48	<0,001
Dureri precordiale	144 (90,0)	10 (33,33)	48,49	<0,001
Palpitații	134 (83,75)	6 (20)	52,95	<0,001
Cefalee	82 (51,25)	5 (16,67)	12,17	<0,001
Oboseală	80 (50,0)	8 (26,67)	5,53	<0,05
Vertijuri	51 (31,87)	4 (13,33)	4,22	<0,05
Accese de tahicardie	32 (20,0)	2 (6,67)	3,06	>0,05
Toleranță scăzută la efort	24 (15,0)	0	5,15	<0,05
Slăbiciune	24 (15,0)	1 (3,33)	3,01	>0,05
Dereglarea somnului	21 (13,13)	1 (3,33)	2,37	>0,05
Dispnee	15 (9,38)	0	3,05	>0,05
Sincope vasovagale	15 (9,38)	3 (10,0)	0,012	>0,05

Datele din tabel relevă că astfel de semne au prezentat pacienții din ambele loturi, emotivitatea predomină la 91,25% copii din lotul de bază vs 43,33% copii din lotul martor (p<0,001). Prezența durerilor precordiale a fost mai semnificativă pentru pacienții cu PVM şi semne fenotipice, estimată în 90,0% cazuri, vs 33,33% copii din lotul martor (p<0,001). Predominarea palpitațiilor a fost caracteristică copiilor cu PVM şi semne fenotipice în 83,75% cazuri vs 20,0% cazuri din lotul martor (p<0,001). Cefaleea s-a apreciat la 51,25%, față de 16,67% printre copiii lotului de bază (p<0,01). Oboseala a fost exprimată la copiii cu PVM şi semne fenotipice – invocată de 50,0% vs lotul martor – 26,67% (p<0,05). Vertijurile au fost prezentate la 31,87% copii din lotul de bază, comparativ cu 13,33% copii atestați în lotul martor (p<0,05). Accese de tahicardie au fost depistate mai frecvent la copiii cu PVM şi semne fenotipice în 32 (20,0%) vs 2 (6,67%) copii din lotul martor. Toleranța scăzută la efort a fost prezentă la pacienții diagnosticați cu PVM şi semne fenotipice în 15,0% cazuri (p<0,05). Referitor la slăbiciune am remarcat distribuirea ei în lotul de bază şi lotul martor, fiind atestată în 15,0% şi respectiv 3,33% cazuri, diferența statistică fiind nesemnificativă (p>0,05). Dereglarea somnului s-a depistat la 13,13% copii față de 3,33% la copiii lotului de bază (p>0,05). De dispnee sufereau din lotul de bază 9,38% copii vs nici un caz la copiii lotului martor (p>0,05). Sincopele sunt prezente la pacienții cu PVM şi semne fenotipice la 9,38% vs 10,0% copii din lotul martor, diferența statistică fiind nesemnificativă (p>0,05).

În virtutea datelor obținute, putem aprecia că tabloul clinic la copiii cu PVM şi semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv este determinat de prezența durerilor precordiale, palpitațiilor, emotivității, toleranței scăzute la efort, vertijurilor, cefaleei şi oboselii.

Un factor determinant al prolapsului de valvă mitrală îl constituie particularitățile de dezvoltare ale structurilor de colagen. Din aceste motive noi am studiat mai detailat semnele clinice ale displaziei țesutului conjunctiv la copiii cu PVM.

Analiza semnelor de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu PVM a demonstrat prezența următoarelor semne (tab. 2).

Tabelul 2

Semnele de displazie a țesutului conjunctiv

Semnele	Lot I (PVM şi semne fenotipice), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ2	Veridicitatea (p)
Constituție astenică	107 (66,87)	8 (26,67)	17,09	<0,001
Nevi	94 (58,75)	7 (23,33)	12,73	<0,001
Ochi albaştri	93 (58,13)	13 (43,33)	2,24	>0,05
Dereglare de ținută	80 (50,0)	4 (13,33)	13,77	<0,001
Culoarea părului deschisă	78 (48,75)	9 (30,0)	3,57	>0,05
Sistemul muscular slab dezvoltat	64 (40,0)	2 (6,67)	12,38	<0,001
Longilinitate	56 (35,0)	5 (16,67)	3,85	<0,05
Hipermobilitate articulară	51 (31,87)	3 (10,0)	5,94	<0,01
Scolioză toracică	44 (27,5)	4 (13,33)	2,68	>0,05
Sindromul spinării drepte	14 (8,75)	0	2,83	>0,05
Torace plat	13 (8,13)	1 (3,33)	0,85	>0,05
Talpă plată	11 (6,87)	2 (6,67)	0,002	>0,05
Cutie toracică în formă de pâlnie	10 (6,25)	0	1,98	>0,05
Hipotonie musculară	8 (5,0)	0	1,56	>0,05
Miopie	8 (5,0)	1 (3,33)	0,16	>0,05
Arahnodactilie	2 (1,25)	0	0,38	>0,05
Craniu în turn	2 (1,25)	0	0,38	>0,05

Astfel, în lotul copiilor cu PVM şi semne fenotipice, în comparație cu lotul martor, s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne de displazie a țesutului conjunctiv: constituție astenică la 115 (60,53%), nevi la 101 (53,16%) copii (p<0,001), longilinitate la 61 (32,11%) pacienți (p<0,05), semnul hipermobilității articulare a fost atestat la 51 (31,87%) copii (p<0,01).

Nu s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne: ochi albaştri în 58,13%, culoarea părului deschisă în 48,75%, scolioza toracică în 27,5%, sindromul spinării drepte în 8,75%, torace plat şi talpă plată în 7,37% şi 6,84% cazuri (p>0,05). Semnele studiate: cutia toracică în formă de pâlnie, hipotonia musculară, arahnodactilia şi craniu în turn pentru copiii cu PVM şi semne fenotipice au avut valori ce nu prezentau diferențe statistic semnificative cu lotul martor (p>0,05). Miopia este apreciată la 9 (4,74%) pacienți cu predominarea lotului de bază – 8 (5,0%) cu semnificație statistică (p>0,05). În virtutea celor

atestate putem afirma că în caz de displazie a ţesutului conjunctiv se determină constituţie astenică, deseori asociată cu nevi, ochi albaştri, dereglare de ţinută, culoare a părului deschisă, sistemul muscular slab dezvoltat, semne caracteristice pentru copiii cu PVM.

Analizând rezultatele ECO CG efectuată la toţi copiii (n=190) investigaţi, am constatat că lotul de bază a inclus 160 copii cu PVM a cuspei anterioare, dintre care PVM gradul I – 153 (95,62%) copii şi PVM gradul II – 7 (4,37%) copii, prolaps de valvă tricuspidă a cuspei anterioare gradul I a fost determinat la 1 (0,62%) copil.

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore s-a realizat la 190 copii: 160 (84,21%) pacienţi cu PVM vs 30 (15,79%) copii sănătoşi. Tahicardia sinuzală diurnă a fost determinată la 116 (72,50%) copii cu PVM şi semne fenotipice vs 13 (43,33%) copii sănătoşi (p<0,01). Tahicardii supraventriculare au fost stabilite în lotul pacienţilor cu PVM la 61 (44,38%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoşi (p<0,001). Tahicardiile supraventriculare paroxismale s-au diagnosticat la 10 (6,25%) cu PVM, cu predominarea în orele diurne la 8 (5,0%) copii (p>0,05).

Bradicardia sinuzală nocturnă a predominat la pacienţii lotului de bază - 30 (18,75%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoşi, cu valorile medii cuprinse între 30-40 c/min. la 21 (13,13%) copii cu PVM vs 1 (3,33%) din lotul martor (p>0,05). Bradicardia sinuzală diurnă s-a atestat la copiii sănătoşi în 4 (13,33%) cazuri vs 15 (9,38%) copii cu PVM, ceea ce explică prevalarea sportivilor examinaţi în lotul copiilor sănătoşi.

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite la 142 copii din loturile de referinţă: 138 (86,25%) pacienţi cu PVM vs 4 (13,33%) copii sănătoşi (p<0,001). Caracteristica extrasistolelor supraventriculare este redată în tabelul 3.

Tabelul 3

Structura extrasistolelor supraventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi 2$	Veridicitatea (p)
Extrasistole supraventriculare	138 (86,25%)	4 (13,33%)	71,14	<0,001
Extrasistole supraventriculare 50-100/24 ore	18 (11,25%)	0	3,61	>0,05
Extrasistole supraventriculare 100-1000/24 ore	82 (51,25%)	1 (3,33%)	22,78	<0,001
Extrasistole supraventriculare >1000/24 ore	38 (23,75%)	3 (10,34%)	2,59	>0,05

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite predominant la pacienţii cu PVM, în 138 (86,25%) cazuri vs 4 (13,33%) cazuri (p<0,001), atestându-se preponderent extrasistole supraventriculare de la 100-1000/24 ore – 82 (51,25%) copii vs 1 (3,33%) copil sănătos (p<0,001), fiind urmate ca frecvenţă de extrasistole supraventriculare >1000/24 ore – 38 (23,75%) copii vs 3 (10,34%) copii sănătoşi (p>0,05). Structura extrasistolelor supraventriculare la pacienţii lotului de bază a fost: extrasistole izolate – 101 (73,19%) pacienţi, în perechi – 27 (19,57%) pacienţi, combinate – 10 (6,25%).

Extrasistole ventriculare s-au depistat la monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore în 31 (16,32%) cazuri din loturile de referinţă: 30 (18,75%) copii cu PVM şi 1 (3,33%) copil sănătos, cu diferenţe statistice semnificative (p<0,05). La pacienţii lotului de bază au predominat extrasistole ventriculare gradul II *Lown* (bătăi premature ventriculare frecvente >30/oră) la 14 (8,75%) copii, fiind urmate de aritmii ventriculare gradul IV A (dublete ventriculare) la 8 (5,0%) copii. Aritmii ventriculare gradul I *Lown* (bătăi premature ventriculare ocazionale <30/oră şi <1/minut) s-au atestat în 7 (4,37%) cazuri vs 1 (3,33%) copil sănătos (p>0,05) şi aritmii ventriculare gradul IV B *Lown* (paroxism de extrasistole ventriculare > 3 cicluri) la 2 (1,25%) copii cu PVM (p>0,05).

Concluzii

1. Studiul manifestărilor clinice ale PVM cu semne fenotipice de displăzie a ţesutului conjunctiv la copii a relevat prezenţa durerilor precordiale la 90% şi a palpitaţiilor la 83,75% copii.

2. Analiza semnelor de displazie a ţesutului conjunctiv la pacienţii cu prolaps de valvă mitrală a demonstrat prezenţa constituţiei astenice în 66,87% cazuri.

3. Rezultatele ecocardiografice au evidenţiat predominarea prolapsului de valvă mitrală al cuspei anterioare de gradul I la 95,62% copii.

4. Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a precizat predominarea la copiii cu PVM şi semne de displazie a ţesutului conjunctiv a următoarelor dereglări de ritm: tahicardie sinuzală diurnă (72,50%) cazuri, extrasistole supraventriculare (86,25%) cazuri, preponderent extrasistole supraventriculare în număr de la 100-1000/24 ore la 51,25% copii.

Bibliografie

1. Allen H., Gutgesell H., Clark E., Driscoll D. Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Pediatrics Book Collection – Purchase Edition 7th ed., 2008. 1680 p.

2. Bonow R. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disea-

se) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: J Am Coll Cardiol. 2006, vol. 48, p. 1–148

3. Boudoulas H., Wooley **C.** The Floppy mitral valve, mitral valve prolapse, and mitral valvular regurgitation. 2nd ed. Armonk, NY: Futura Publishing. 2000, 753 p.

4. Filho A. et al. Does the Association Between Mitral Valve Prolapse and Panic Disorder Really Exist? In: J Clin Psychiatry. 2008, vol. 10(1), p. 38–47.

5. Hepner AD, Ahmadi-Kashani M, Movahed MR**.** The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. In: Int J Cardiol. 2007, vol. 123(1), p. 55-7.

6. Karavidas AI, Lazaros GA, Zampoulakis JD, et al**.** Prevalence of mitral valve prolapse and thick mitral valve in a non-selected outpatient population. In: Cardiology. 2002, vol. 98(3), p. 165-6.

7. Myung K. Park. Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed., Ed. Mosby, 2008, 560 p.

8. **Poothirikovil V.** Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. In: Cardiology. 2008, vol. 8, p. 1-11.

9. Suchon E. et al. Mitral valve prolapse associated with ostium secundum atrial septal defect--a functional disorder. In: Acta Cardiol. 2004, vol. 59(2), p. 237-8.

10. Мутафьян О. Детская кардиология. Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2009. 504 с.

●

© Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu

Luminița Dobrotă[1,2], Bogdan Neamțu[1,2], Mihai Leonida Neamțu[1]

HIPOTIROIDISMUL TRANZITORIU
(HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL PRIMAR TRANZITORIU)

[1]Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu,
[2]CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

Summary

TRANSIENT HYPOTHYROIDISM (TRANSITIONAL PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM)

Keywords: transient congenital hypothyroidism, causes, diagnosis, treatment

The transient congenital hypothyroidism (TCH) represents one of the most frequent causes, the most varied clinically, and, obviously, the most controversial form of therapeutic point of view of congenital hypothyroidism in children.

The main causes of TCH are: iodine deficiency, transplacentalpassage of maternal TSH receptor blockingantibodies, fetal exposuretoantithyroiddrugs, maternal and neonatal iodineexposure. It isalsoincludedthehypothyroidism of pretermneonates, especially, those in criticalcondition.

The simptomatologyisvaried, depending of age of diagnosis. The prolonged neonatal jaundiceisthemainsymptomwhichdeterminesthevisittothe doctor. The othersymptoms are: umbilical hernia, enlargedfontanelas, constipation, macroglosia, hoarsecrying.

The effects of thyroidhormonesdeprivation are reversibleonlyifthe hormonal substitutiontreatmentisinitiatedbeforeage of 6 weeks (theobjectives of the neonatal screening). Some screening programshaveimplementedthe second screening, at thetime of returningtopediatrician, otherprograms it performsroutinely at patientswithhighrisk of delayedincrease of thyrotropin. Evenifthe TCH treatment (of pretermneonateswith TCH) stillremains controversial andthemoststudiesconsideredthatseveralweeks-months an adequate period of treatment, in case of persistence of highlevel of thyrotropin, the hormonal substitutiontreatmentshouldbe continue dup toage of 3 years, whentheeffects of thyroidhormonesdeprivationuponthenervoussystem are greatlyreduced.

Rezumat

Cuvinte-cheie: hipotiroidismul congenital tranzitoriu, cauze, diagnostic, tratament.

Hipotiroidismul congenital tranzitoriu (HCT) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze, mai variate clinic şi, evident, cea mai controversată formă din punct de vedere terapeutic ale hipotiroidismului congenital la copil.

Principalele cauze ale HCT sunt: deficitul de iod, transferul transplacentar de anticorpi blocanți materni, expunerea fetală la medicația antitiroidiană, expunere maternă şi neonatală la iod. Tot în această categorie este inclus hipotiroidismul nou-născutului prematur şi, mai ales, aflat în stare critică.

Simptomatologia HCT este variată, în funcție de vârsta de diagnosticare. Icterul neonatal prelungit este principalul simptom care determină prezentarea la medic. Celelalte simptome sunt: hernia ombilicală şi fontanelele lărgite, constipația, macroglosia, plânsul răguşit.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni (obiectivele screeningului neonatal). Unele programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul revenirii la specialistul pediatru, altele îl efectuează în mod obişnuit la pacienții cu risc crescut de creştere întârziată a tireotropinei. Chiar dacă tratamentul (prematurilor) HCT rămâne o controversă şi cele mai multe studii consideră suficientă o perioadă de tratament de câteva săptămâni-luni, în situația în care valorile crescute ale tireotropinei persistă, tratamentul de substituție hormonală ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse.

Hipotiroidismul congenital este rezultatul deficienței de hormoni tiroidieni la naştere şi reprezintă cea mai frecventă cauză de retard mental prevenibil.

Tireotropina (TSH), hormonul hipofizei anterioare, intervine în aproape toate etapele hormonogenezei tiroidiene, fiind cel mai fidel marker al disfuncției tiroidiene primare: de cele mai multe ori o concentrație crescută a TSH reflectă un hipotiroidism primar, la fel cum o concentrație normală (în prezența unui nivel scăzut al tiroxinei – T_4) semnifică, cu unele excepții, un hipotiroidism secundar sau terțiar [11] (tabel 1).

Tabelul 1.

Diagnosticul hipotiroidismului congenital în funcție de valorile T_4 şi TSH

Diagnostic	T4	TSH
Hipotiroidism congenital primar	sub percentila 10 (< 5 microg/dL)	peste percentila 97 (> 20 microU/mL)
Hipotiroidism congenital primar subclinic	poate fi normal	crescut
Hipotiroidism secundar/terțiar	scăzut	normal

O **clasificare** mai amplă include atât etiologia, terminologia, cât şi efectele deficienței tiroidiene asupra celorlalte organe şi sisteme [6, 11, 12] (tabel 2).

Datele de **fiziologie** şi **fiziopatologie tiroidiană** sunt esențiale pentru înțelegerea rolului hormonilor tiroidieni:

- în dezvoltarea mentală, în principal, a efectelor dramatice ale deficitului hormonal la făt şi nou-născut,
- privitor la capacitatea mare de stocare şi posibilitățile reduse de eliberare în periferie a hormonilor tiroidieni, în aşa fel încât imbalanța între stocare şi eliberare să explice reducerea diagnosticării (precoce) a hipotiroidismului congenital.

Hipotalamusul produce hormonul de eliberare tireotropă (TRH), care actionează asupra hipofizei ce eliberează TSH. Aceasta va stimula tiroida care va secreta hormonii tiroidieni (T_4 şi triiodotironina – T_3), consecutiv combinării cu iodul în stare oxidată. Hormonii tiroidieni exercită un efect de feedback negativ asupra hipotalamusului şi hipofizei, aşa încât şi cele mai mici modificări în concentrația serică a T_4 produc mari modificări (reglatorii) ale TSH. Efectele hormonilor tiroidieni sunt consecutive cuplării acestora cu receptorii tiroidieni ($TR_{\alpha 1}$, $TR_{\beta 1}$, $TR_{\beta 2}$ şi $TR_{\beta 3}$), cuplare codată genetic, cu formarea unui complex transcripțional în care T_4 joacă rolul unui prohormon, de stocare, iar T_3 va fi eliberat rapid în circulație prin deiodarea secvențială catalizată de un complex de enzime, în principal D_1 şi D_2 (D_3 joacă rolul de principal inactivator atât pentru T_4, cât şi pentru T_3). În marea lor majoritate, hormonii tiroidieni circulă legați de transtiretină şi albumină, în aşa fel încât orice modificare în proteina de legare poate conduce la un diagnostic fals de boală tiroidiană [4].

O creştere dramatică, bruscă a TSH se produce la momentul naşterii (până la o concentrație de 60-70 mU/L), creştere ce determină o stimulare marcantă a funcției tiroidiene, respectiv a concentrației hormonilor tiroidieni. Acest fenomen a fost explicat, pe de o parte, prin hipotermia mediului ambiental extrauterin (ce determină creşterea TSH), pe de altă parte, printr-o activitate crescută a D_2 în țesutul adipos brun responsabil de termogeneză. În această etapă se eliberează şi T_4, stocat în foliculii tiroidieni într-o cantitate eficientă pentru 2 – 3 luni, ceea ce explică faptul că efectele clinice ale deficienței tiroidiene pot fi absente câteva luni după naştere [4]. De asemenea, aproximativ o treime din T_4 materni traversează placenta, având un rol important în dezvoltarea fetală, în special cea a creierului, înainte ca tiroida fetală să înceapă să sintetizeze propriii hormoni.

Tabelul 2.

Clasificarea hipotiroidismului congenital

1. Hipotiroidismul primar

1.1. Disgenezia tiroidiană (dezvoltare anormală tiroidiană)	1.1.a. Ectopia tiroidiană, atireoza, hipoplazia şi hemiagenezia tiroidiană	
	1.1.b. 2 % din disgeneziile tiroidiene asociază mutaţii genetice	TTF-2, factorul 2 de transcripţie tiroidiană, care asociază atrezie choanală şi despicatură velo-palatină (gnatopalatoschizis)
		NKX2.1 (sau TFF-1), care asociază detresa respiratorie şi ataxie sau coree benignă
		NKX2.5, cu expresie în ţesutul cardiac, răspunzătoare de incidenţa crescută a maladiilor congenitale cardiace din hipotiroidismul congenital
		PAX-8, răspunzătoare de incidenţa crescută a malformaţiilor genitourinare
1.2. Dismorfogeneza tiroidiană (disfuncţionalitate a producţiei hormonilor tiroidieni), cu mutaţii genetice asociate	1.2.a. Defect în transportul de sodiu şi iod	
	1.2.b. Defect în peroxidaza tiroidiană	Mutaţiile $DUOX_2$ (enzima dual-oxidaza 2) şi $DUOXA_2$ (factor de maturare al enzimei dual-oxidazei), cu defect în captarea iodului şi organificarea tiroglobulinei
		Defect al proteinei transportoare de clor şi iod - pendrina (răspunzătoare de sindromul Pendred)
		Defect al tireoglobulinei
		Defect al iodotirozinei deiodinată, prin genele $DEHAL_1$, $SECISBP_2$, ce impiedică conversia periferică de T_3 şi T_4.
1.3. Rezistenţa la TSH, cu două mutaţii asociate	1.3.a. Defect de receptor pentru TSH	
	1.3.b. Mutaţie a proteinei G (guanina), răspunzătoare de pseudohipoparatiroidismul tip 1a	

2. Hipotiroidismul central

2.1. Deficienţa izolată de TSH	Mutaţie genetică a subunităţii beta
2.2. Deficienţa hormonului de eliberare tireotropă (TRH)	2.2.a. Sindromul PSI, de întrerupere a axului hipotalamo-hipofizar
	2.2.b. Leziuni hipotalamice - hamartom
2.3. Rezistenţa la TRH	Mutaţii genetice ale receptorului TRH
2.4. Deficienţa factorilor de transcripţie hipofizară	Mutaţii ale genelor $HESX_1$, LHX_3, LHX_4, PIT_1, $PROP_1$ răspunzătoare de hipopituitarismul familial

3. Hipotiroidismul periferic, rezultat ca urmare a defectelor de transport, de metabolism şi de acţiune la nivelul organelor-ţintă a hormonilor tiroidieni.

3.1. Rezistenţa la hormonii tiroidieni	Mutaţie a receptorului beta tiroidian
3.2. Anomalii în transportul hormonilor tiroidieni	Sindromul Allan-Herndon-Dudley, având ca şi cauză mutaţia genetică a MCT_8 (monocarboxilaza 8 de transport), expresia clinică a unui hipotiroidism X-linkat, cu retard mental, tetraplegie şi expresie biologică a T_3 crescut, T_4 scăzut şi TSH normal.

4. Hipotiroidismul sindromatic

Sindromul Pendred (deficit de pendrină)	Asociază hipotiroidism, surditate, gusa
Sindromul Bamforth-Lazarus (mutaţia TTF-2)	Asociază hipotiroidism, despicatura velo-palatina, par "tepos"
Displazia ectodermală	Asociază hipohidroza, hipotiroidism, dischinezie ciliara
Sindromul Kocher - Deber - Semilange	Asociază pseudohipertrofie musculara, hipotiroidism
Coreea benignă, hipotiroidism	
Coreoatetoză, hipotiroidism, detresă respiratorie neonatală (mutaţia NKX2.1/TTF-1)	
Obezitate, colită, hipotiroidism, retard de dezvoltare.	

5. Hipotiroidismul tranzitoriu

Deficitul de iod (la prematuri, în special)	Datorat dietei materne scăzute în iod
Transfer transplacentar de anticorpi blocanţi materni	Este blocat receptorul de TSH din glanda tiroidă a nou-născutului

Expunere fetală la medicaţie antitiroidiană	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere maternă la iod (amiodaronă, betadină etc.)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere neonatală la iod (la prematuri, în special)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Hemangiomatoza hepatică	
Mutaţii heterozigote ale $DUOX_2$ sau $DUOXA_2$	

Tabelul 3.

Valorile normale ale hormonilor tiroidieni în funcţie de vârstă

Vârsta	T_4 liber (ng/dL)	T_4 (µg/dL)	T_3 liber (pg/dL)	T_3 (ng/dL)	TSH (mUI/L)
1-4 zile	2,2-5,3	14,0-28,4	180-760	100-740	1,0-39,0
2-20 săptămâni	0,9-2,3	7,2-15,7	185-770	105-245	1,7-9,1
5-24 luni	0,8-1,8	7,2-15,7	215-720	105-269	0,8-8,2
2-7 ani	1,0-2,1	6,0-14,2	215-700	94-241	0,7-5,7
8-20 ani	0,8-1,9	4,7-12,4	230-650	80-210	0,7-5,7
21-45 ani	0,9-2,5	5,3-10,5	210-440	70-204	0,4-4,2
Cordonul ombilical	0,9-2,2	7,4-13,0		15-75	1,0-17,4

După perioada neonatală se constată o scădere lentă şi progresivă a concentraţiilor serice ale T_4, T_3 şi TSH. Dimensiunea glandei tiroide creşte lent până la vârsta de 15 ani, când atinge dimensiunea de la adult [4] (tabel 3) .

Precocitatea diagnosticului de hipotiroidism congenital depinde de cauză, de statusul matern şi al nou-născutului.

Hipotiroidismul congenital permanent este diagnosticat graţie programului de screening neonatal, manifestările clinice sunt severe şi prezente încă de la naştere, tratamentul este iniţiat imediat şi va dura toată viaţa.

În ***hipotiroidismul sindromatic*** tratamentul şi evoluţia sunt influenţate de amploarea anomaliilor genetice. Din fericire, este foarte rar, iar hipotiroidismul nu reprezintă, întotdeauna, trăsătura clinică esenţială.

Cu toate eforturile depuse prin implementarea şi modificările ulterioare ale programului de screening, managementul ***hipotiroidismului tranzitoriu*** este nesatisfăcător [3]. Dincolo de diferenţele legate de etnie, vârsta gestaţională, naşteri multiple sau vârsta mamei, prevalenţa hipotiroidismului tranzitoriu rămâne variabilă, iar manifestările clinice la naştere pot fi absente sau dintre cele mai severe. Absenţa datelor anamnestice despre statusul matern (zona de proveniență, afecţiune tiroidiană, medicaţie administrată) sau a statusului nou-născutului (expunere fetală, afecţiune gravă neonatală), expresia simptomatologică minimă îngreunează diagnosticul de hipotiroidism congenital tranzitoriu [4, 11].

Cea mai frecventă cauză de **hipotiroidism primar tranzitoriu** o reprezintă **deficitul de iod**, deficit care continuă să afecteze aproape 1 miliard de oameni. În zonele în care deficitul de iod este sever, hipotiroidismul congenital se manifestă în cea mai profundă stare, cea de cretinism endemic, caracterizată prin retard mental sever, statură mică, mutism, surditate şi o frecvenţă crescută a anomaliilor cardiace (defecte septale artiale sau ventriculare).

Excesul de iod, prin **expunere maternă sau neonatală la iod** (medicamente – iodură de potasiu, amiodaronă, agenţi radiologici de contrast – acid iopanoic, soluţii antiseptice – povidone) reprezintă o cauză frecventă de hipotiroidism tranzitoriu, în special la prematuri. Mecanismul de producere nu este pe deplin cunoscut, dar se consideră că prematurii au o capacitate scăzută de depozitare a iodului şi un clearance renal scăzut pentru iod, ca urmare a faptului că axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian este insuficient dezvoltat, iar capacitatea de hormonosinteză tiroidiană (în special, T_3) este mult diminuată.

Expunerea fetală la medicaţia antitiroidiană (propiltiouracil, metimazol, carbimazol etc.) poate produce hipotiroidism tranzitoriu chiar la doze normale. În situaţia în care aceste doze cresc pot produce mărirea de volum a glandei tiroide la făt. Atât hipotiroidismul, cât şi guşa, se rezolvă odată cu clearance-ul medicaţiei antitiroidiene, aşa încât terapia de substituţie hormonală este rareori necesară.

Transferul transplacentar de anticorpi blocanţi materni produce hipotiroidism prin blocarea receptorilor pentru TSH. Anticorpii materni inhibă atât legarea, cât şi acţiunea TSH. În situaţia în care blocarea este suficient de puternică ţesutul tiroidian nu poate fi identificat, iar nou-născuţii pot fi eronat diagnosticaţi cu agenezie tiroidiană. În unele cazuri, în care mamele nu îşi recunosc patologia (hipo)tiroidiană, diagnosticul matern este stabilit odată cu hipotiroidismul nou-născutului. Afecţiunea maternă nu necesită tratament

permanent, cu toate că există o rată ridicată de recurență, dar copiii pot avea un deficit intelectual permanent în cazul în care hipotiroidismul feto-matern a fost prezent in utero.

Hemangiomatoza hepatică este o entitate foarte rară, hipotiroidismul fiind datorat producției crescute a enzimelor de deiodare.

Funcția tiroidiană este afectată la **nou-născutul prematur**, în primul rând din cauza imaturității axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Creşterea TSH imediat după naştere este de mai mică amploare, iar scăderea concentrației T_4 în următoarele săptămâni este mult mai dramatică, în concordanță cu greutatea la naştere şi vârsta gestațională. În cele mai multe cazuri, T_4 total este mai afectat decât T_4 liber, ca o consecință a nivelului scăzut al proteinelor de legare. Cauzele scăderii (dramatice) postnatale a T_4 sunt complexe: prin depozite tiroidiene scăzute de iod, prin adaptarea scăzută la iodul exogen şi, mai ales, ca efect al medicației la care este supus un **prematur în stare critică** (dopamină, steroizi etc.). Odată cu rezolvarea afecțiunii critice, se produce o "redeşteptare" a axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian, cu revenirea la normal a concentrației hormonilor tiroidieni.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni, aşa încât obiectivele screeningului neonatal sunt acelea de a detecta şi trata hipotiroidismul congenital din prima lună de viață, uneori din prima oră de la confirmarea rezultatului.

Pentru hipotiroidismul congenital primar permanent, **screeningul neonatal** şi-a atins obiectivele, afirmația nu este fezabilă însă şi pentru cazurile de hipotiroidism congenital secundar sau terțiar sau pentru cazurile cu creştere întârziată a TSH [4].

Anumite programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul consultului la specialistul pediatru, la vârsta de 2- 6 săptămâni. Follow-up-ul se adresează tuturor copiilor cu valoare foarte mică a T_4 (sub percentila 3) la două determinări sau cu valoare critică a T_4 la o singură determinare. Deşi în urma celui de al doilea screening s-a constatat o suplimentare de 10 % a cazurilor de hipotiroidism congenital, acesta creşte însă foarte mult costul de screening. Alte programe efectuează în mod obişnuit un al doilea screening doar la pacienții cu risc crescut de creştere întârziată a TSH (prematuri cu greutate foarte mică la naştere şi cei din unitățile de terapie intensivă neonatală). În această situație se raportează o creştere de 14 ori a incidenței hipotiroidismului congenital prin diagnosticarea tuturor cazurilor de hipotiroxinemie secundară sindromului eutiroidian, a cazurilor cu risc crescut (anomalii cardiovasculare, sindrom Down, gemeni monozigoți etc) [8, 9].

Pentru toate strategiile (determinare inițială de TSH, determinare inițială de T_4 sau ambele) există posibilitatea foarte reală a erorii umane, prin comunicare inadecvată (coordonatori teritoriali de program, specialişti neonatologi-endocrinologi -pediatri, medicină de familie), prin incapacitatea de a testa un nou-născut transferat între spitale, prin externarea timpurie a nou-născuților sănătoşi.

Un alt factor care complică implementarea programelor de screening neonatal este modul în care este definită condiția de hipotiroidism congenital tranzitoriu, dacă ar trebui luată în considerare la o singură determinare, mai ales atunci când afecțiunea se remite în câteva săptămâni, cu sau fără terapie de substituție [1].

Creşterea întârziată a TSH, cu valori normale ale T_4 este cunoscută şi sub termenul de hipotiroidism primar subclinic [5]. Termenul este impropriu, deoarece simptomatologia, chiar şi nespecifică, devine prezentă la finele primei luni de viață.

Trăsăturile clasice ale hipotiroidismului congenital (macroglosie, plâns răguşit, mixedem, hernie ombilicală, hipotonie musculară, hipotermie, letargie) se dezvoltă în timp, iar amploarea acestora depinde de cauza, severitatea şi durata hipotiroidismului.

În funcție de vârsta de diagnosticare, **simptomatologia** poate fi diversă [11]:

- în primele două săptămâni de viață, frecvente sunt icterul neonatal (prelungit), edeme la nivelul pleoapelor, mâinilor şi picioarelor, dificultăți de alimentație, hipotermie, abdomen proeminent, fontanele lărgite;
- la o lună de viață, dificultăți de alimentație, constipație, letargie;
- între 1-3 luni, hernie ombilicală, constipație, macroglosie, mixedem, plâns răguşit;
- între 6 luni şi 3 ani, hipotrofie ponderală, trăsături grosolane ale faciesului, plâns răguşit, macroglosie, hernie ombilicală, pseudohipertrofie musculară.

Simptomatologia este specifică, icterul neonatal prelungit fiind principalul simptom care determină prezentarea la medic. După unele studii, hernia ombilicală şi fontanelele lărgite sunt cele mai frecvente semne (51 %), icterul prelungit fiind prezent doar în 28 % din cazuri.

Indiferent de amploarea simptomatologiei hipotiroidiene la naştere sau în primul an de viață, o parte din semne/simptome se pot "remite" spontan, aşa încât, pe măsură ce cresc, 75-85 % din copii pot prezenta doar constipație sau retardul creşterii, cu risc crescut de hipotiroidism subclinic în mica copilărie.

Tratamentul de substituție hormonală în hipotiroidismul primar congenital tranzitoriu trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului, cu scopul protejării dezvoltării intelectuale. Dacă valorile crescute ale TSH persistă, tratamentul ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse [1, 7].

Obiectivele tratamentului [2] sunt:

- normalizarea TSH, în decurs de 1 lună;
- normalizarea T_4, în decurs de 2 săptămâni;
- menținerea valorii TSH la limita inferioară a normalului, în primii 3 ani de viață;
- ajustarea dozei inițiale de L-tiroxină (10-15 micrograme/kgc) în funcție de valorile evolutive ale hormonilor tiroidieni pentru evitarea efectelor supradozării (craniostenoza prematură).

Părinții ar trebui consiliați prin materiale educaționale în ceea ce privește cauzele, importanța respectării terapiei și prognosticul excelent în cazul în care terapia este inițiată cât mai devreme posibil. Tableta de hormon tiroidian (preparatele lichide sunt instabile și, uneori, indisponibile) poate fi sfărâmată și administată cu apă, suc sau lapte matern și nu trebuie administrată cu substanțe care interferează cu absorbția lor (fier, formulă îmbogățită cu fier, soia, fibre etc) [1].

Evaluarea T_4 și TSH trebuie efectuată la fiecare 1-2 săptămâni, până când testele se normalizează, sau la fiecare 1-2 luni, în primul an de viață, la fiecare 2-3 luni, între 1-3 ani și la fiecare 3-12 luni până când creșterea este completă.

Chiar dacă tratamentul prematurilor cu hipotiroxinemie rămâne o controversă, sunt studii care demonstrează o creștere cu 18 puncte a scorului de dezvoltare "Bayley Mental" la subgrupul de nou-născuți tratați cu T_4. Alte studii au dezvăluit rezultate îngrijorătoare pentru grupul de nou-născuți tratați cu T_4 în ceea ce privește reducerea cu 10 puncte a scorului mental, însă la un interval de 10 ani decalajul mental a dispărut [1, 9, 10].

Studiile mai vechi au demonstrat că nou-născuții afectați prezintă un coeficient intelectual mai mic cu 6-19 puncte, asociat cu tulburări neurosenzoriale, probleme neuropsihice și de atenție. Deși studiile inițiale utilizau o doză de 5-8 pg/kg pentru o perioadă de 4-5 săptămâni, ulterior s-a stabilit că o doză mai mare (10-15 pg/kgc), inițiată la o vârstă mai mică de 2 săptămâni nu mai permite un decalaj de dezvoltare intelectuală indiferent de severitatea hipotiroidismului congenital la naștere [4, 10].

În prezent, s-a ajuns la concluzia că nu contează dozele inițiale sunt mai mari sau nu, căci asocierea cu dificultățile de creștere și problemele comportamentale de atenție, în special la nou-născuții mai puțin grav afectați, rămâne controversată [7].

Ca și **concluzie finală**, trebuie implementată concepția conform căreia un screening neonatal negativ nu exclude hipotiroidismul congenital (tranzitoriu) și că rămâne de competența medicului specialist pediatru diagnosticarea cazurilor "eșuate" la naștere.

Bibliografie

1. *** American Academy of Pediatrics: "Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism", Pediatrics 2006, 117, p. 2290-2303

2. *** Ghid pentru hipotiroidismul congenital, Screening neonatal și tratament. 08.11.2013/Ministerul Sănătății

3. Bhavani Nisha. Transient congenital hypothyroidism. Indian J EndocrinolMetab 2011 Jul; 15(Suppl2): S117-S120

4. Brown S. Rosalind, Wilkins Lawson. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics, June 2006, volume 117/issue 6

5. Cooper D. S., Biondi B. (2012). Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142-1154

6. Grasberger H., Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. CurrOpinPediatr. 2011 Aug; 23(4);421-8. Review. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543982?dopt=Abstract)

7. Gruters A., Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct 18; 8(2):104-13

8. Kappy M. S. et all. Pediatric Practice Endocrinology, 2010, pg. 119

9. Leger Juliane, Antonella Olivieri, Malcolm Donaldson, ș.a. On behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-AGEP-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group – European Society of Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism, Horm Res Paediatr 2014;81:p. 80-103

10. Najmi Seyed Badredin, Hashemipour Mahin, Maracy Mohammad Reza ș.a. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism. The effect of diagnostic and treatment variables. J Res Med Sci. 2013 May; 18(5); 395-399

11. Rastogi V. Maynika, La Franchi H. Stephen. Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010

12. Williams F., Hume R. The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroidism. Ann Clin Biochem, 2011, 48:7-22

© Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Oana Popescu, Mihai Leonida Neamțu

Luminița Dobrotă[1,2], Bogdan Neamțu[1,2], Oana Popescu[1], Mihai Leonida Neamțu[1]

MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ŞI ASPECTE TERAPEUTICE ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC LA COPII

[1]Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu,
[2]CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

Summary

MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ASPECTS IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON CHILDREN.

Key words: transient congenital hypothyroidism, transplacental passage of maternal thyrotropin receptor blocking antibodies, anemia

It is presented a 6 weeks old infant case, male, diagnosed with transient congenital hypothyroidism due to transplacental passage of maternal thyrotropin receptor blocking antibodies. The diagnosis was clinical sustained by prolonged jaundice – umbilical hernia – anemia triad, and biologic by the high and persistent level of the thyrotropin. It was opined for 3 years of the hormonal substitution treatment.

Pezumat

Cuvinte-cheie: hipotiroidism congenital tranzitoriu, transfer transplacentar de anticorpi blocanți materni, anemie

Este prezentat cazul unui sugar de sex masculin, în vârstă de 6 săptămâni, diagnosticat cu Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacentar de anticorpi blocanți materni. Diagnosticul a fost susținut clinic de triada: icter prelungit, hernie ombilicală, anemie, iar biologic de valoarea crescută (persistentă) a tireotropinei. S-a opiniat pentru 3 ani de tratament hormonal substitutiv.

Introducere. Persistența unor valori crescute ale tireotropinei (TSH), cu valori normale ale tiroxinei (T_4) este cunoscută şi sub termenul de hipotiroidism congenital primar subclinic. Simptomatologia, chiar şi nespecifică, devine prezentă la finele primei luni de viață. Puține studii descriu anemia din tabloul clinic al hipotiroidismului congenital primar.

Material şi metode de investigație. Se descrie cazul (prezentare de caz) unui sugar de sex masculin, în vârstă de 6 săptămâni, provenind din mediul rural, alimentat natural, ai cărui aparținători solicită un consult de specialitate pentru persistența, şi chiar accentuarea, icterului "fiziologic" şi constipație. Din istoricul personal reiese că simptomatologia este sesizată de către părinți începând cu vârsta de 3 săptămâni. În antecedentele familiale nu este cunoscută nicio patologie, deşi, la prima "vedere", la mamă se observă mărirea de volum a regiunii tiroidiene.

Rezultatele investigațiilor. Examenul clinic la prima consultație constată tegumente marmorate, hernie ombilicală, hiporeactivitate (aspect de "copil cuminte"). Investigațiile de laborator efectuate evidențiază: bilirubinemie totală 4,82 mg/dL; bilirubinemie indirectă 3,01 mg/dL; hemoglobină 7,2 g/dL; hematocrit 20,5%; T_4 14,2 pmol/L (valori normale 10-23 pmol/L); TSH 11,3 µUI/mL (0,8-8,2 µUI/mL) – la momentul screeningului neonatal 3,71 µUI/mL; frotiu de sânge periferic: hematii microcite, hipocrome, anizocitoză cu microcite şi rare macrocite policromatofile şi oxifile, leucocite normale numeric şi morfologic, trombocite uşor crescute numeric, normale morfologic; reticulocite 20‰ (2-20 ‰); sideremie 15,2 µmol/L (4,8-19,5 µmol/L); feritină 270,75 ng/mL (200-600 ng/mL); electroforeza proteinelor serice: albumine 73,7%; alfa$_1$ 2,2%; alfa$_2$ 11,9%; beta 8,6%; gama 3,6%; anticorpi antitiroidperoxidază 28,67 UI/mL (0-34 UI/mL), anticorpi tiroglobulină 18,04 UI/mL (0-115 UI/mL); ecografie abdominală fără modificări; ecografie cardiacă – foramen ovale patent. Nu s-a efectuat ecografia sau scintigrafia tiroidiană. Investigații efectuate mamei: TSH 11,3 µU/mL, anticorpi antitiroidperoxidază 106,9 UI/mL, anticorpi tiroglobulină 150,5 UI/mL. Se suspectează diagnosticul de Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacentar de anticorpi blocanți materni.

În urma consultului endocrinologic a primit recomandare de tratament de substituție (Euthyrox), 12,5 µgrame/24 ore, doză unică, permanent şi Acid folic, 5 mg/zi, doză unică, timp de 10 zile. S-a stabilit un plan de management terapeutic şi evolutiv (tabel 1), astfel încât normalizarea TSH să se producă în decurs de o lună, valoarea TSH să se mențină la limita inferioară a normalului (în primii 3 ani de viață), iar doza inițială de Euthyrox să se ajusteze în funcție de valorile hor-

monilor tiroidieni pentru evitarea efectelor supradozării (craniostenoza prematură).

Discuţii. Diagnosticul pozitiv a fost suspicionat încă de la prima consultaţie şi confirmat ulterior prin investigaţiile efectuate: Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacentar de anticorpi blocanţi materni. Mama a fost diagnosticată cu Tiroidită Hashimoto, în stadiu de eutiroidie. Orice nou-născut/sugar mic care prezintă icter prelungit trebuie investigat endocrinologic (hormoni tiroidieni), mai ales dacă sunt prezente cel puţin două dintre simptomele specifice, chiar în formă atenuată (hernie ombilicală, constipaţie). Cu toate acestea, în practică s-a dovedit că procedura este realizată doar în proporţie de 47 %. Istoricul personal al pacientului a evidenţiat faptul că la naştere screeningul a fost negativ, că simptomatologia a debutat la 3 săptămâni şi s-a intensificat suficient (la vârsta de 6 săptămâni) ca să determine părinţii să se prezinte la medic. Faptul că testarea s-a dovedit pozitivă doar pentru TSH (T_4 normal) se explică prin starea de eutiroidie a mamei. Poate că valoarea minim crescută a TSH ar fi rămas nesancţionată terapeutic dacă simptomele nu ar fi fost prezente în cronologia descrisă: simptomatologie ce debutează (se accentuează) la vârsta de 3 săptămâni când acţiunea hormonilor tiroidieni materni încetează. Practica a demonstrat că un procent mare din simptomele "sugestive" şi totuşi neconsiderate ca atare se pot remite spontan după primul an de viaţă, crescând riscul hipotiroidismului subclinic în mica copilărie. Orice valoare (persistentă) a TSH > 10 μUI/mL necesită cel puţin reevaluare. Adevărata provocare a fost încadrarea etiologică a anemiei, care, la un moment dat, a reprezentat cel mai important simptom. De formă moderată spre severă, cu elemente de deficit de fier – microcitoză, hipocromie (nespecifice vârstei), cu evoluţie favorabilă după tratamentul de substituţie hormonală, anemia a fost considerată ca fiind consecinţa eritropoiezei hipoproliferative adaptive din hipotiroidism. Asocierea anemiei cu icterul prelungit, persistenţa şi lipsa de răspuns la tratamentul antianemic pot întârzia diagnosticul de hipotiroidism congenital prin confuzia cu anemia hemolitică, anemia aplastică etc.

Concluzii. Hipotiroidismul congenital în perioada de sugar trebuie suspectat la toate cazurile de anemie la care nu a fost decelată o cauză şi, mai ales, în situaţia în care se evidenţiază asocierea anemiei persistente cu icterul (prelungit) şi hernia ombilicală. Situaţia creşte probabilitatea diagnosticului de hipotiroidism congenital.

Tabelul 1.

Investigaţiile efectuate pacientului (în evoluţie)

Data efectuării investigaţiei	T4 (pmol/L)	TSH (μUI/mL)	BT (md/dL)	Hb (g/dL)
Prima consultaţie (ianuarie 2016)	14,20	11,30	4,82	7,2
Februarie 2016	-	3,40	4,50	9,0
Martie 2016	17,20	2,20	2,20	9,1
Aprilie 2016	19,90	3,10	-	9,9
Iulie 2016	17,48	5,00	-	11,9
Octombrie 2016	18,99	2,31	1,10	12,2
Noiembrie 2016	15,80	4,04	-	11,5

Bibliografie

1. ***Ghid pentru hipotiroidismul congenital, Screening neonatal şi tratament. 08.11.2013/Ministerul Sănătăţii

2. Onyiriuka A. N. Primary congenital hypothyroidism complicated by persistent severe anaemia in early infancy: a case report with a literature review. JEMDSA 2014;19(2):85-88

3. Rastogi V. Maynika, La Franchi H. Stephen. Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010

© Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Eţco, Nadejda Lupuşor, Cornelia Călcîi, Nineli Revenco

Mariana Sprincean[1, 2], Svetlana Hadjiu[1, 2], Ludmila Eţco[1, 2], Nadejda Lupuşor[1, 2], Cornelia Călcîi[1, 2], Nineli Revenco[1, 2]

DEREGLĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII NĂSCUŢI PREMATUR (SINTEZA DATELOR DIN LITERATURĂ)

[1]Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)

Summary

NEUROLOGICAL DISORDERS OF CHILDREN BORN PREMATURELY

Key-words: neurological disorders, prematurity, psychoneurological development, diagnosis, children.

In this bibliographic research are analyzed neurological disorders of children born prematurely. Premature birth remains one of the major problems in modern medicine because of the considerable influence of the infant mortality and morbidity indicators. In recent decades, the mortality of children born prematurely is in a gradual decline due to antenatal corticosteroid application and of performances of Centers of neonatal intensive care. However, in the context of infant morbidity, is observed the prevalence of long-term neurological sequelae. Premature birth is the main risk factor for developmental problems of the nervous system in children.

Резюме

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: неврологические расстройства, недоношенность, психо- неврологическое развитие, диагностика, ребёнок.

Данное библиографическое исследование поднимает вопрос неврологических расстройств у недоношенных детей. Преждевременные роды являются одной из важнейших проблем современной медицины, поскольку она влияет на заболеваемость и на показатели младенческой смертности. В последние десятилетия, смертность преждевременно рожденных детей постепенно снижается в связи с дородовой терапией кортикостероидами и с ростом качества результатов интенсивной терапии в неонатальных центрах. Однако, с точки зрения детской заболеваемости, наблюдается преобладание долгосрочных неврологических осложнений. Преждевременные роды являются основным фактором риска проблем в развитии нервной системы у детей.

Ocrotirea sănătăţii neuropsihice a copiilor, şi în special a celor născuţi prematur, cere o atenţie deosebită în condiţiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătăţii. De cele mai multe ori, la aceşti copii, încă din perioadele precoce de dezvoltare ontogenetică, se constată prezenţa unor abateri neuropsihice stabile, care progresează treptat odată cu maturizarea, având consecinţe grave pentru fiecare individ implicat. La copiii născuţi prematur se constată un risc sporit pentru dereglări neurologice majore, cum ar fi deficienţele mentale de la stadiul moderat până la cel sever, dizabilităţile neuro-senzoriale, paralizia cerebrală şi epilepsia. [7].

Datele literaturii de specialitate denotă că în etiologia dizabilităţilor neurologice şi, în special, a paraliziei cerebrale intervin mai mulţi factori care au o acţiune distructivă asupra dezvoltării creierului pe parcursul perioadelor ontogenetice timpurii. Principalul factor de risc al dereglărilor neurologice sunt naşterile premature (vârsta gestaţională mai mică de 34 săptămâni) şi greutatea foarte mică la naştere (mai puţin de 1500 g), cauze care sunt responsabile pentru circa 17-32% din cazurile de dereglări neurologice la copii [4].

Diagnosticul neurologic al copiilor cu prematuritate la un an vârstă corectată şi, mai ales, cu dereglări neurologice minore şi majore, constituie o modalitate obiectivă de punere în evidenţă a diagnosticării afecţiunilor neurologice însoţite de retard psihomotor şi cognitiv-verbal, precum şi a aprecierii rezultatelor procesului neuropsihologic de depistare timpurie a acestora, începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice. Afecţiunile apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt sunt deseori urmate de patologii ale sistemului nervos central la făt (SNC). Ele se manifestă pe parcursul întregii vieţi, influenţând calitatea acesteia şi sporind cheltuielile societăţii.

Nou-născuţii prematuri, în special cei sub 34 săptămâni de gestaţie, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicaţii neurologice, cum ar fi: disfuncţii senzoriale, cognitive, hemoragii intraventriculare şi paralizii cerebrale [3]. Etiologia afecţiunilor SNC este multifactorială şi include complicaţii perinatale acu-

te sau cronice, hemodinamică instabilă postnatală şi malformaţii fetale. O bună parte din patologia nervoasă enumerată, îi revine paraliziei cerebrale, la baza căreia stau evenimente hipoxico-ischemice intrapartum.

Pentru aproape întreaga perioadă a secolului XX, conceptul de leziune cerebrală a fost concentrat asupra paraliziei cerebrale premergătoare asfixiei intranatale. Doar în ultimii 20 de ani această părere s-a schimbat radical, fiind susţinută de studii clinice şi epidemiologice, care au demonstrat că 70-90% din paraliziile cerebrale nu sunt datorate evenimentelor intrapartum. Conform părerii oficiale a Colegiului Regal de Obstetrică şi Ginecologie, cercetările de bază în domeniul cauzelor şi prevenirii afecţiunii perinatale fetale a SNC s-au focusat dramatic de la hipoxie-ischemie spre rolul primordial al infecţiei materne şi răspunsului inflamator fetal [9]. În cazul unui făt prematur, datele epidemiologice sugerează că infecţia intrauterină poate cauza afecţiune cerebrală la feţii născuţi mai frecvent până la termenul de 32 săptămâni. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) demonstrează că atât materia albă, cât şi cea cenuşie sunt vulnerabile. Afectarea substanţei albe se reflectă la RMN ca semnale de intensitate sporită, difuză, care probabil indică o astroglioză difuză cu o pierdere ulterioară de oligodendrocite producătoare de mielină. Această stare patologică poate fi observată la aproximativ 80% din feţii născuţi înainte de termen. Necroza multifocală rezultantă schimbărilor chistice în materia albă, de ex.: leucomalacia periventriculară (LPV), este observată mai rar, fiind asociată, de regulă, cu paralizia cerebrală.

Paralizia cerebrală este una dintre problemele severe ce are un impact negativ asupra calităţii vieţii pacientului, fiind cel mai răspândit handicap motor în copilărie, cu un cost pe durata de viaţă estimat de aproape 1 milion dolari pe persoană. Această patologie prezintă o tulburare nonprogresivă de mişcare şi postură, fiind şi una dintre principalele cauze de invaliditate în copilărie. Incidenţa acestei complicaţii este de 4-8% la copii cu masa mică la naştere şi se dezvoltă la 2-3 copii din 1000 de nou-născuţi prematuri. Naşterea prematură este un factor de risc major pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, vârsta gestaţională fiind invers proporţională cu severitatea complicaţiei [8].

În condiţiile diagnosticării paraliziei cerebrale, dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. În literatura de specialitate există mai multe definiţii ale paraliziei cerebrale infantile. Astfel, în ultima definiţie a paraliziei cerebrale, propusă de International Workshop on Definition and Classification of Cerebral Palsy de la Bethesda, Maryland, din 11-13 iulie 2004, se consideră că această maladie este o patologie neurologică cronică, ce include un grup de tulburări neurologice neprogresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilităţii şi posturii, datorate unor cauze care acţionează asupra sistemului nervos central (SNC) pre-, intra- sau postnatal [1].

Etiologia PC este determinată de mai mulţi factori, care au o acţiune distructivă asupra creierului în dezvoltare. Factorii de risc pentru PC sunt naşterea prematură, asfixia în naştere, encefalopatia ischemico-hipoxică. La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen şi substanţe nutritive, cum ar fi glucoza. Odată ce aprovizionarea neuronilor cu metaboliţi energetic bogaţi este compromisă, din cauza hipoxiei şi ischemiei cerebrale, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostaziei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca2+ şi Na+. Aceasta creează un gradient osmotic şi electrochimic ce favorizează aportul intracelular de cationi şi apă. În cazul unei severităţi pronunţate apare un edem citotoxic, ce poate fi urmat de liza imediată a celulei. Datele literaturii de specialitate relevă şi alţi factori adiţionali, ce pot favoriza afectarea celulară. Unul din ei poate fi glutamatul (NMDA-receptorii neurotransmiţătorului glutamat), ce se acumulează extracelular datorită suportului energetic redus, care posedă o acţiune neurotoxică sporită şi duce la paralizie celulară [5].

Imaturitatea sistemului nervos la copiii de vârstă fragedă poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor prematuri. Stimularea timpurie a copiilor cu prematuritate este hotărâtoare din motivul plasticităţii enorme a creierului în primii ani de viaţă. Беляев С. А. (2010) susţine că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă şi antrenamentul, înlătură semnificaţia fatală a patologiei neurologice [11].

Dezvoltarea neuropsihică a copilului prematur, în viziunea specialiştilor de peste hotare, este definită din perspectiva mai multor teorii. Una dintre acestea este teoria biogenetică, potrivit căreia copilul este considerat o fiinţă biologică, iar ereditatea "o însuşire biologică pe baza căreia se conservă şi se transmit caracterele unei specii de la ascendenţi la descendenţi", ceea ce determină întreaga cale de dezvoltare a individului. Potrivit legităţii biogenetice, dezvoltarea psihicului copilului parcurge aceleaşi stadii de evoluţie biologică şi etape de dezvoltare cultural-istorică a omenirii. Ziegler D. (1997) descrie dezvoltarea copilului astfel: copilul, în primele luni de viaţă, se află în stadiul mamiferelor, în jumătatea a doua a primului an, în stadiul mamiferului superior – maimuţă, apoi, în stadiile iniţiale de dezvoltare ale fiinţelor umane [14].

În conformitate cu ipoteza emisă de Лурия А. Р. (1973), care se referă la mecanismele realizării funcţiilor psihice, dezvoltarea proceselor cognitive depinde şi de factorii ereditari. Ideea se bazează pe faptul că fenotipul, considerat de А. Лурия ca funcţie, rămâne neschimbat, se modifică mecanismele interne de

realizare a acestei funcții, iar împreună cu aceasta se schimbă relația ei cu mediul şi ereditatea – idee importantă pentru psihogenetică [12]. Равич - Щербо И. В. (1999) a studiat problema originii individualității psihologice a copilului sănătos şi a celui prematur. Reperele psihogenetice au fost studiate şi de Малых С. Б. şi Егорова М. С. (1998), care menționează că acestea sunt indicatori operaționali sau trăsături caracteristice, utilizate pentru a stabili starea normală a dezvoltării psihice a unui copil, avansul sau întârzierea dezvoltării acestuia. Studiind inteligența la copilul prematur, Пиаже Ж. (1969), Обухова Л. Ф. (1995) şi alții folosesc trei noțiuni-cheie: acțiunea, reprezentarea (imaginea) şi limbajul [13]. În opinia lor, în determinarea dezvoltării intelectului, rolul principal îl are interacțiunea dintre componenta genetică şi factorii mediului, iar definită din perspectivă genetică, dezvoltarea psihoindividuală este un proces intern, care evoluează odată cu vârsta, în scopul unei adaptări din ce în ce mai bune.

J. Blackman (1997), Зиглер Д. (1994), K. Freier (1997) au încercat să caracterizeze particularitățile activităților de cunoaştere, nivelul motivațional, criteriile de diferențiere a tulburărilor neurologice şi leziunile organice exogen determinate la copiii născuți prematur, însă aceste cercetări nu au permis elaborarea unor criterii unice de diagnostic [3].

Copiii nascuți cu GMN (<2500 g) au o incidență de 6-8% de a dezvolta dereglări neurologice majore, cei nascuți cu GFMN (<1500 g) au o incidența de 14-17%, iar cei cu GEMN (<1000 g) au o rată de 20-34%. Prin urmare, există o corelație între greutatea la naştere şi severitatea handicapului neurologic: cu cât este mai mică greutatea la naştere cu atât gradul dereglărilor neurologice este mai mare. Aceeaşi relație invers proporțională este între vârsta gestatională şi prevalența handicapului neurologic. Pentru comparație, dizabilitățile neurologice majore apar la 5% din nou-nascuții la termen [6].

Natura leziunilor se schimbă la categoria de prematuri care supraviețuiesc şi nu prezintă dereglări neurologice majore. Recunoaşterea acestor manifestări poate fi realizată prin tehnici de evaluare psihoneurologică, program follow up şi creşterea ratei de supraviețuire. Prevalența înaltă a dereglărilor neurologice minore are o tendință de creştere în special la copiii prematuri cu greutate mică la naştere şi vârsta gestațională sub 32 s.g. [8].

Această categorie de dizabilități neurologice include următoarele:

- Deficit cognitiv şi de învățare
- Intelect de limită până la retard mental uşor-moderat
- Tulburări cu deficit de atenție şi hiperactivitate (ADHD)
- Dereglări neuropsihologice specifice
- Tulburări de comportament.

Rata înaltă a dereglărilor neurologice se întâlneşte la 50-70% din prematurii cu GFMN şi născuți la termenul de 28-32 s.g., cu o corelație invers proporțională între greutatea la naştere şi vârsta gestațională [4]. Copiii cu GFMN/GEMN şi cei născuți prematur până la termenul de 32 s.g. prezintă un risc crescut pentru sechele neurologice. Dintre aceşti copii, 25-40% necesită educație în instituții speciale de învățământ, iar 60-70% au nevoie de programe speciale adaptate de instruire în şcoli. Dintre copiii născuți prematur la termenul de 34-36 săptămâni de gestație, 17% solicită un program special de instruire în şcoli, în comparație cu o rată de 2,3-8% dintre copiii născuți la termen. Mai mult decât atât, aceste probleme nu apar izolat, copiii afectați deseori au mai multe probleme concomitente care prezintă dificultăți de instruire.

Examinările variază în funcție de pacientul care ar trebui să fie evaluat, nivelurile şi frecvențele examinărilor neurologice, precum şi de testarea şi rezultatele propriu-zise. Atunci când monitorizează pacienții în programul de supraveghere neurologică, specialiştii trebuie să ia în considerare atât greutatea la naştere, cât şi vârsta gestațională. Clasificarea potrivit criteriului greutății la naştere poate duce la includerea copiilor care sunt la termen, dar a căror creştere a fost limitată din cauza unui mediu intrauterin nefavorabil.

Copiii prematuri au nevoie de evaluări neurologice, deoarece aceştia pot prezenta complicații ce implică SNC [2]. Naşterea prematură schimbă progresia temporo-spațială a structurilor cerebrale (de exemplu, de migrație, de organizare, de diferențiere şi de mielinizare) şi modifică arhitectura creierului. De asemenea, se dezvoltă diferite modificări postnatale vizuale, auditive, tactile şi vestibular proprioceptive. SNC al fetuşilor şi al nou-născuților din grupul de risc este frecvent expus acțiunii unor factori, precum: infecțiile materne, encefalopatiile hipoxico-ischemice, hemoragiile intraventriculare sau leucomalaciile periventriculare. Prematuritatea extremă (greutatea <1000 g sau vârsta gestațională mai mică de 28 s.g.), indiferent de alți factori exogeni şi endogeni, creşte riscul afecțiunilor SNC, inclusiv al hemoragiei intraventriculare de gradul III sau IV, leucomalaciei periventriculare şi convulsiilor. Mai mult decât atât, diverse afecțiuni somatice şi concomitente pot agrava riscul complicațiilor neurologice. Exemple de astfel de condiții sunt următoarele:

- Traumatismul extracranian şi intracranian
- Tulburările respiratorii
- Infecțiile
- Encefalopatia hipoxico-ischemică
- Retardul în dezvoltarea intrauterină.

Totodată, măsurile de intervenție în condițiile specifice bolii (de exemplu, de reanimare, de ventilație prelungită, administrarea steroizilor postnatal) pot majora riscul apariției sechelelor neurologice la copiii prematuri [3].

Retardul psihomotor sever este o dereglare majoră de dezvoltare neurologică ce poate să apară la copilul prematur. În etiologia acestuia sunt implicați diferiți factori de risc. Problemele perinatale şi deficitele psihoneurologice sunt într-o corelație directă. Mai frecvent, totuşi, în primul an de viață, se constată tulburări tranzitorii de tonus muscular al prematurului. Incidența lor atinge apogeul la 7 luni vârstă corectată, cu o prevalență de 21-36%. De remarcat este faptul că aceşti copii au un risc crescut de dezvoltare a problemelor cognitive şi motorii. Dintre acestea fac parte multiple dereglări minore de dezvoltare neurologică (de exemplu, disfuncțiile motorii minore, retardul cognitiv-verbal uşor, dereglările funcțiilor senzoriale sau integrative, dereglările vizuale, auditive, tulburările de comportament) [5]. Aceste dereglări cresc riscul IQ subnormal sau deficitului cognitiv şi de învățare la copiii din grupul de risc.

Dereglările de motricitate reprezintă o categorie de tulburări care, în cazul indivizilor cu prematuritate, se caracterizează prin afectarea componentelor motrice sub diferite aspecte: neuromotor şi psihomotor, manifestându-se clinic prin hipertonie sau hipotonie generalizată, tetrapareză spastică, hemipareză etc. (N. Wood, N. Marlow, K. Costeloe [10]). Din cauza ritmului mai lent de dezvoltare fizică şi psihică, comparativ cu copiii născuți la termen, tulburările de motricitate la copiii cu prematuritate sunt considerate a fi manifestările cele mai frecvente şi permanente. De exemplu, la copiii cu prematuritate de cele mai multe ori se constată o hipotonie generalizată, la fel, în cazul unor complicații neurologice precum hemoragia intraventriculară şi leukomalacia periventriculară se determină o hipertonie generalizată, uneori asociată cu semnele PCI. În general, tulburările motorii la copiii cu prematuritate se caracterizează prin întârzierea şi încetinirea ritmului de dezvoltare a funcțiilor locomotorii, tulburările motorii se pot manifesta prin diferite disfuncții statico-motorii, de la cele minimale la pronunțate. Insuficiența dezvoltării sferei motorii, în special, se manifestă prin tulburările mişcărilor musculaturii fine şi exacte, ale gesturilor şi mimicii [6].

Complicațiile dezvoltării sistemului nervos la prematuri:

1. Hemoragia intraventriculară (HIV), este determinată de ruperea vaselor sangvine din matricea germinativă insuficient dezvoltată [1]. Aceasta se dezvoltă cel mai frecvent la copiii prematuri sub 30 de săptămâni de gestație. Simptomele HIV variază de la formele asimptomatice până la manifestări severe: apnee, convulsii, hipotonii difuze, hiporeflexii.

2. Paralizia cerebrală este o patologie neurologică cronică, ce include un grup de tulburări neurologice neprogresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilității şi posturii, datorate unor cauze care acționează asupra SNC pre-, intra- sau postnatal. Deşi paralizia cerebrală se constată şi la copiii născuți la termen, ea este mai frecventă la cei prematuri [9].

3. Leucomalacia periventriculară (LPV) reprezintă necroza materiei albe în zonele din jurul ventriculelor. Cauza principala a LPV se consideră a fi schimbările în fluxul sangvin care produc leziuni în zona periventriculară, dar, uneori, apar ca o complicație a infecțiilor, hemoragiei intraventriculare. LPV se constată cel mai frecvent la copiii născuți la termene sub 32 săptămâni de gestație, mai ales dacă au comorbidități, cum ar fi sindromul detresei respiratorii sau enterocolita necrotizantă. Prematurii cu LPV dezvoltă deseori probleme neurologice, precum paralizia cerebrală sau alte complicații neurologice, care afectează dezvoltarea cognitiv-verbală [3].

4. Tulburările comportamentale din spectrul autismului este un termen generic pentru trei tipuri diferite de tulburări de dezvoltare care cauzează probleme de comunicare şi socializare. Cele trei tulburări specifice sunt tulburări de autism, sindromul Asperger şi tulburare de dezvoltare omniprezentă. Sindromul Asperger este o formă mai uşoară de tulburări de autism, în timp ce tulburarea de dezvoltare omniprezentă este un diagnostic realizat pentru sugari şi copii care nu îndeplinesc criteriile pentru celelalte două tulburări. Simptomele acestor tulburări pot varia de la uşoare până la severe şi includ evitarea contactului cu ochii, ecolalia, întârzieri în vorbire şi limbaj şi dificultăți în a accepta modificări minore. Potrivit unui studiu publicat în numărul din aprilie 2013 al Journal of Pediatrics, copiii prematuri sub 28 săptămâni de gestație sunt de opt ori mai susceptibili de a dezvolta o tulburare din spectrul autismului decât copiii născuți la termen [2].

5. Alte dereglări comportamentale şi psihologice. Copiii născuți prematur mai frecvent pot dezvolta tulburări comportamentale şi probleme psihologice, precum sindromul ADHD sau sindromul deficitului de atenție şi hiperactivitate [5].

Concluzii.

Deşi dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o severitate uşoară devin mai evidente pe masură ce copilul atinge vârsta şcolară. Un aspect important în soluționarea acestei probleme subtile poate fi identificatarea timpurie, în primul an de viață şi în perioada copilăriei fragede, a dereglărilor neurologice minore la copiii prematuri. Este extrem de dificil de a determina în perioada copilăriei fragede dacă problemele neurologice sunt tranzitorii sau dacă acestea reflectă apariția unui handicap permanent. Aceste situații necesită o evaluare complexă şi în dinamică în programul de supraveghere neurologică.

Ameliorarea dezvoltării copiilor prematuri cu probleme psihoneurologice depinde de eficiența măsurilor de informare, de culturalizarea în masă, atât a membrilor familiilor cu risc sporit cât şi a populației în întregime. Părinții trebuie să cunoască impactul

asupra naşterii copiilor cu prematuritate al numeroşilor factori atât externi, precum cei de mediu, ecologici, socio-culturali, relațiile de consangvinitate, cât şi al celor interni, precum vârsta înaintată, deprinderile nocive, inclusiv tabagismul, alcoolismul, drogurile, dependența de efectul unor medicamente etc. Informarea şi educarea maselor largi şi a unor persoane specifice care alcătuiesc grupuri de risc sporit reprezintă o valoroasă resursă de ameliorare a dezvoltării copiilor cu prematuritate.

Bibliografie

1. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. J. Dev. Behav. Pediatr. Dec. 2005. No. 26(6), p. 427-440.

2. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. Journal of Child Psychology and Psychiatry. Nov. 1997. No. 38(8), p. 931-941.

3. Blackman J. A. Medical Aspects of Developmental Disabilities in Children Birth to Three. Gaithersburg; Maryland: Aspen Publishers, Inc., 1997. – 428 p.

4. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Systematic Reviews. 2002. Issue 4. Art. No. CD001060.

5. Freier K., Aylward G. Developmental evaluation. Suggested Guidelines. National DEC Alliance. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. New England Journal of Medicine (Boston, MA). 1994. No. 330, p. 188-195.

6. Hack M., Klein N.K., Taylor H.G. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. Future Child. Spring 1995. No. 5(1), p. 176-196.

7. Sprincean M., Eţco L., Curteanu A., Petrov V., Opalco I., Burlacu A., Paladi E. Dereglările neurologice ale copiilor prematuri expuşi neuroprotecției antenatale cu sulfat de magneziu. Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2015, nr. 2 (66), p.21-26.

8. Stratulat P., Curteanu A. Nou-născutul şi locul lui în îngrijirile perinatale: realizări curente şi perspective pe viitor. Buletin de Perinatologie. Nr. 2, 2008, p. 5-11.

9. Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.D. et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. Pediatrics. June 2000. No. 105(6), p.1216-1226.

10. Wood N.S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A.T., Wilkinson A.R. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. New England Journal of Medicine (Boston, MA). Aug. 2000. No. 343(6), p. 378-384.

11. Беляев С.А.Экспериментальная психология. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168с.

12. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. Москва: Изд. Московского Ун-та, 1973. – 374 с.

13. Пиаже Ж. Избранные психологические труды. Москва: Просвещение, 1969. – 660 с.

14. Хъелл Л., Зиглер Д. Теории личности. Санкт-Петербург: Издательство Прогресс, 1997. – 312 с.

●

© Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu

Raluca Maria Costea[1,2], Mihai Leonida Neamțu[1,3], Bogdan Neamțu[1,2]

ANTIOXIDANȚII (RESVERATROLUL) - POSIBILE TERAPII ADJUVANTE ÎN PROFILAXIA RECURENȚEI CONVULSIILOR FEBRILE

[1] Centrul de Cercetare şi Telemedicină in Bolile Neurologice la Copii, [2] Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, [3] Facultatea de Medicină, Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

Summary

ANTIOXIDANTS (RESVERATROL) - POSSIBLE ADJUVANT THERAPY TO PREVENT RECURRENCE OF FEBRILE SEIZURES

Keywords: oxidative stress, inflammation, febrile convulsions, epilepsy, antioxidants Resveratrol

Febrile Seizures (FS) are the most common epileptic type events in the pediatric age group. The risk of recurrence and their potential role in epileptogenesis entail the detection of the underlying mechanisms, thus identifying new therapeutic alternatives to the known antiepileptic prophylaxis. Recently increasing evidence justify the association

between oxidative and nitrosative mitochondrial stress and epilepsy or FS. The FS are placed in the context of a persistent inflammatory process and in specific cases (hippocampal sclerosis) even as a promoter of neuronal destruction and epileptogenesis. A review of the literature supports in vivo studies in animal models and in humans with seizures the potential role of antioxidant therapy in limiting lesions induced by free radicals. Thus, as a potent antioxidant, Resveratrol is emerging as a possible complementary therapy in preventing recurrent CF and epileptigenesis. But in the pediatric practice its role remains controversial and its applicability limited despite a significant number of in vivo animal studies, due to fewer studies with human subjects. The recording of both prooxidant and antioxidant effect of this polyphenol in comparative studies on different organ (in the context of dose-dependent effect, variable affinity of the specific membrane receptors to transresveratrol and different levels of transition metals) requires further research.

Rezumat

Cuvinte cheie: stres oxidativ, inflamaţie, convulsii febrile, epilepsie, antioxidanţi, Resveratrol

Convulsiile febrile (CF) reprezintă cele mai frecvente evenimente de tip epileptic la vârsta pediatrică. Riscul de recurenţă şi potenţialul rol in epileptogeneza al acestora motivează decelarea mecanismelor subiacente si astfel identificarea de noi terapii adjuvante profilaxiei antiepileptice cunoscute. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ si nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF, plasand CF în contextul unui proces inflamator persistent şi în cazuri specifice (scleroza hipocampica) chiar de promotor al distrucţiei neuronale si al epileptogenezei. O trecere în revistă a literaturii de specialitate susţine în studii in vivo, pe modele animale de criza dar şi pe subiecţi umani, potenţialul terapiei antioxidante in limitarea leziunilor induse de radicalii liberi. Astfel, antioxidant potent, Resveratrolul se conturează ca posibila terapie complementară în prevenţia recurenţei CF şi în epileptogeneza. Rolul său rămâne însă controversat, aplicabilitatea terapiei cu Resveratrol fiind limitata in practica pediatrică în pofida unui numar semnificativ de studii in vivo pe animale, datorită numărului redus de studii cu subiecţi umani. Consemnarea în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât şi prooxidante ale acestui polifenol (în contextul efectului dependent de doza, timp, afinitate pentru transResveratrol a receptorilor membranari specifici şi de nivelul variabil al metalelor de tranziţie) impune continuarea cercetării.

Introducere:

Convulsiile febrile (CF), cele mai frecvente manifestări de tip epileptic la vârsta pediatrică, au devenit obiectul studiilor de cercetare vizând stabilirea unui protocol de diagnostic, terapie şi monitorizare. Cele 2 definiţii operaţionale curente ale CF nu exclud afectiuni neurologice preexistente şi se diferenţiază prin limita inferioară de vârstă acceptată (1 lună versus 3 luni). Factorii definitorii pentru CF sunt reprezentaţi de: febră, criză, vârstă.

Deşi CF sunt în general benigne riscul de recurenţă şi potenţialul asocierii crizelor in afebrilitate motivează decelarea mecanismelor subiacente si astfel identificarea de terapii adjuvante terapeutice la profilaxia antiepileptică cunoscută.

Studiile actuale referitoare la mecanismele implicate în geneza CF le situează in contextul unui proces inflamator persistent sau al unui status inflamator particular precipitant. Desi mecanismele patogenice sunt doar parţial elucidate, se decelează un dezechilibru între neurotransmiţătorii excitatori si inhibitori. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ si nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF. Stresul si disfuncţia oxidativă mitocondrială se conturează şi ca elemente de epileptogeneză, disfuncţia oxidativă cu implicarea diferitelor componente celulare putând afecta excitabilitatea neuronală şi augmenta susceptibilitatea la crize [4,10].

Material şi metodă: Pornind de la mecanismele patogenetice (stres oxidativ) implicate in CF prezentul articol face o analiză a datelor din literatura de specialitate cu scopul de: 1. a identifica noi **terapii adjuvante** in *profilaxia recurenţelor* CF sau 2. a unor terapii alternative cu impact in *limitarea epileptogenezei* la pacienţii cu risc de a dezvolta crize în afebrilitate (CF complexe, crize recurente, predispoziţie genetică)

Astfel, am efectuat o metaanaliză cu ajutorul platformei Anelis (asupra bazelor de date: Embase, Medline, Pubmed, Scopus, Science Direct, Wiley si altele) luând în discuţie toate studiile publicate in vivo (subiecţi umani şi model animal) până în ianuarie 2017 privind patogeneza CF. După evaluarea articolelor s-a efectuat o nouă consultare a bazelor de date vizând administrarea de antioxidanţi în epilepsie şi CF.

Rezultate şi discuţii:

1.<u>Stresul oxidativ in patogeneza CF:</u>

Studiile recente susţin implicarea *stresului oxidativ* în facilitarea CF. Astfel, Gunes et al. demonstrează pe un lot de 61 de pacienţi (31 cu CF si 30 fără CF) o reducere a superoxid dismutazei, factor protector împotriva radicalilor liberi şi o creştere a valorilor glutation peroxidazei în primele 8 h ce succed evenimentului convulsiv în grupul cu CF . Într-un studiu caz-control asupra a 32 de pacienţi cu CF şi a 30 de subiecţi control sănatoşi, primele 8 h postcritic se corelează cu valori crescute ale indexului de oxidare şi ale statusului oxidant total şi o reducere a statusului antioxidant total, deci cu un stres

oxidativ semnificativ în grupul pacienților cu CF[2] . În antiteză se află rezultatele studiului lui Mahyar et al pe un lot de 43 de pacienți cu CF simple şi 43 de subiecți control sănătoşi care nu susțin rolul *glutationperoxidazei serice*, componentă importantă a sistemului antioxidant, în patogeneza CF. Nu au fost decelate diferențe semnificative legate de compoziția loturilor de studiu în raport cu media de vârstă şi sex. Variază grupul de control, reprezentat de subiecți sănătoşi sau subiecți cu afecțiuni febrile sau fără crize, criteriile de includere sau excludere (în raport cu tipul de criză). Nu a fost precizat statusul neurologic al pacienților sau prezența altor afecțiuni cronice [9].

Totodată studii pe modele animale susțin interacțiunea celor 2 sisteme endogene *oxigenaza nitrică (NOS)/oxid nitric (NO)* respectiv *hemoxigenaza(HO-1)/ monoxid de carbon (CO)* în reglarea disfuncției cerebrale în **CF recurente**. Expresia genică şi proteică a NOS şi HO-1 se asociază la soarecii cu CF recurente cu o creştere marcantă plasmatică a CO şi uşoară a NO şi apariția leziunilor cerebrale. Administrarea zinc-protoporfirinei (ZnPP-IX), inhibitor al HO-1, cu potențial de agravare a disfuncției neuronale, determină la soarecii cu CF recurențe o crestere a expresiei NOS şi a producției endogene de NO. Administrarea L-NAME, un inhibitor al NOS, a ameliorat distrucția celulară în CF recurente la soareci, dar diminuă exprimarea HO-1 şi formarea CO . Un alt studiu pe model animal consemnează modificări în ultrastructura neuronilor din hipocamp la nivel mitocondrial, alterarea formării vacuolelor, dilatarea reticulului endoplasmatic rugos în grupul cu CF recurente comparativ cu grupul de control sănătos. Nu au fost decelate pierderi neuronale la nivelul hipocampului în grupul cu CF recurente, comparativ cu grupul cu CF la care s-a admninistrat ZnPPIX în care se remarca reducerea numărului neuronilor în campurile CA(1) si CA(3) ($P < 0.01$). Utilizarea ZnPPIX demonstrează că HO-1/CO endogene ar putea acționa ca factori protectori în distrucția neuronală indusă de CF.

Studiile recente sugerează implicarea oxidului şi monoxidului carbonic în neurotoxicitatea secundară excesului de neutrotransmițători excitatori. Totodată speciile de *radicali liberi de oxigen* împreună cu *peroxidaza lipidică* par a fi implicate în afectiuni variate inclusiv epilepsie şi CF, fiind promotoare ale distrucției celulare şi apoptozei. În discuție se află şi rolul hidrogensulfidului în patogeneza CF, studii recente certificând acțiunea neuromodulatoare în reglarea diferitelor funcții cerebrale. Unele studii sugerează implicarea acestuia în neurotoxicitatea cauzată de stimularea receptorilor NMDA de catre aminoacizii excitatori. Alte studii demonstrează efectul reglator al *hidrogensulfidului* în recurența CF prin modularea funcției receptorilor GABA.

Studiile pe animale sugerează posibilul rol al *biomarkerilor- pirogenilor endogeni (de tip interleukină 1beta)* în CF şi o posibilă legatură între febră şi activitatea critică prin creşterea excitabilității neuronale . Interleukina 1beta poate modifica excitabilitatea neuronală prin: 1.Modularea directă a canalelor ionice sau 2. influențarea neurotransmiterii- excitatorii (NMDA, AMPA) sau inhibitorii (GABA). Il-1beta inhiba canalele de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 din hipocamp sau corticali. Zhou et al susțin ca Il-1 beta deprima activitatea canalelor de calciu de tip N(NCC) şi amplitudinea canalelor de Na voltaj dependente, cu efect negativ asupra neurotransmisiei excitatorii. Studii contradictorii susțin promovarea excitabilității neuronale prin afectarea pragului potențialului de acțiune şi activarea canalelor de Na voltaj dependente, inhibarea canalelor de K calciu induse activate de influxul de calciu prin intermediul receptorilor NMDA şi a canalelor de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 disociați mecanic din hipocamp. Totodata inhiba expresia receptorului AMPA şi a fosforilarii calciu şi NMPA dependente a neuronilor din hipocamp. Reduce frecvența descărcărilor postsinaptice excitatorii AMPA-dependente., dar stimulează impulsurile electrice mediate prin receptorii NMDA prin activarea tirozinkinazei şi fosforilarea subunității NR2A/B. Aceste rezultate contradictorii definesc rolul dual al Il-1beta (în inhibiție si neuroexcitație).

Studii preliminare pediatrice indică un posibil rol în patogeneză a activării cascadelor de citokine, fără a fi însă identificată încă pe deplin semnificația clinică [6]. Într-un studiu pe un lot de 22 de pacienți cu CF, 81.8% cu CF complexe, şi 22 de subiecți control sănătoşi, Rasol si colaboratorii demonstrează potențialul polimorfismului genetic al interleukinei (IL)-1[beta]-511 C/T(citokina proinflamatorie) (rs16944) şi a antagonistului receptorului de IL-1 (IL-1Ra) (citokina antiinflammatorie) ca şi marker pentru susceptibilitatea la CF. *Polimorfismul genic* IL-1Ra homozigot I/I şi gena CC IL-1[beta]-511 sunt asociate cu o susceptibilitate crescută pentru CF[13].

Deşi certificat în nenumărate studii pe animale şi subiecți umani cu epilepsie, se pare că potențialul de generare al stresului oxidativ diferă între CF şi afebrile. Într-un studiu pe 21 de pacienți cu CF, 21 de pacienți cu convulsii în afebrilitate şi 41 de pacienți reprezentând lotul de control (cu 2 subgrupuri: pacienți sănătoşi şi pacienți febrili dar fără crize) se determină nivelele catalazei şi arginazei eritrocitare, ale malondialdehidei plasmatice şi din LCR şi ale oxidului nitric plasmatic şi din LCR. În convulsii afebrile, nivelele mai ridicate de stres oxidativ ar putea afecta negativ prognosticul. Acest fenomen poate fi interpretat în sensul febrei ca un factor de protecție împotriva unei eventuale leziuni neurologice în timpul crizelor convulsive.

Ipoteza CF ca promotor al unui status inflamator persistent şi implicarea stresului oxidativ în recurența crizelor cu declanşare febrilă şi în epileptogeneza este susținută de anomalii structurale decelabile IRM asociate CF- injurie hipocampică acută, scleroză hipocampică la distanță şi de asocierea cu o incidența crescută a epilepsiei de lob temporal dar şi de studiile menționate anterior privind markeri plasmatici ai stresului oxidativ.

Identificarea de alternative terapeutice adaptate mecanismului patogenic îşi poate dovedi utilitatea clinică în ameliorarea prognosticului CF, în special datorită studiilor recente ce identifică factorii implicați în epileptigeneza [7].

2. Terapii patogenetice - ANTIOXIDANȚI:

Stabilind ca obiectiv al tratamentelor farmacologice stresul oxidativ şi disfuncția mitocondrială, se pot contura în antioxidanți alternative sau adjuvante terapeutice. Antioxidanții nonenzimatici (vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 etc) îşi demonstrează în studii experimentale in vitro şi in vivo, pe animale (în general model de epilepsie indusă de pilocarpina la soareci) şi subiecți umani, capacitatea de atenuare a stresului oxidativ. În cazul epilepsiei aceasta este obiectivată prin reducerea frecvenței crizelor, a disfuncției cognitive asociate acestora, a severității leziunilor hipocampale şi a markerilor de stres oxidativ/ de inflamație [10]. Astfel, Hamid et al raportează că administrarea de vitamina E şi C a produs o reducere semnificativă a valorilor malonaldehidei şi o crestere semnificativă a concentrației plasmatice a statusului total antioxidant, asociată cu o reducere mai mare de 70% a frecvenței convulsiilor. Studiul sugerează administrarea de vitamina E şi C ca adjuvant la medicamente antiepileptice.

2.1 RESVERATROLUL:

Resveratrolul, stilbenoid - fitoalexin natural din clasa fenolilor, antioxidant potent reprezintă obiectul unor studii extensive atât in vitro şi in vivo, predominant pe modele animale, recent şi pe subiecți umani. Potrivit statisticilor, acesta este de 4-5 ori superior beta-carotenului, de 50 de ori vitaminei E şi de 20 de ori vitaminei C. Se conturează ca una din posibilele alternative terapeutice la medicația antiepileptică şi **neuroprotectoare** cunoscută [5].

Proprietăți şi mecanisme de acțiune

Resveratrolul acționează prin mecanisme complexe: 1. modularea proliferării celulare şi apoptozei, a angiogenezei, a stării redox, 2. suprimarea adipogenezei şi stimularea lipolizei adipocitelor; 3. stimularea osteogenezei; 4. modularea de activitate mitocondrială, 5. modularea de căi pro - inflamatorii de semnalizare; 6. modularea de deteriorarea ADN-ului; 7. modularea de metabolism xenobiotice; 8. modularea de metabolism glutamat; 9. activitate estrogenica/ activitate antiestrogenica; 9. ameliorarea funcției endoteliale; 10, modularea autofagiei.

Au fost demonstrate în studii extensive efectele *antioxidante, antiinflamatorii*, antiproliferative şi antiangiogenice [5,8,14] .

Capacitatea sa de a inhiba formarea de radicali de oxigen liber poate proveni din inhibarea producției speciilor reactive de oxigen (ROS) de către fosfat adenoidinucleotid nicotinamidoxidaze (NOx) şi prin inducerea enzimelor antioxidante sau a substraturilor acestora, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD), tioredoxina, HO - 1. Glutation peroxidaza-1 (GPx1) şi catalaza. Studii multiple sugereaza efectele neurologica variate ale Resveratrolului care ar putea contribui la rolul său antiepileptic: protecția neuronilor CA1 şi CA3 din hipocamp; inhibarea activității neuronale în regiunea CA1, a eliberarii neurotransmitatorilor excitatori, reducerea prin antioxidare a malondialdehidei cerebrale,reglarea secretiei proteinei S100B din astrocite, a permeabilitatii barierei hematoencefalice, reglarea caii redox si a sistemului sirtuin, secundar moduland transcriptia genica, inflamatia si apoptoza [11] .

Există însă şi studii care contestă proprietățile antiinflamatorii şi antioxidante ale Resveratrolului. Gliemann et al. raportează o inhibare de către Resveratrol a efectului benefic al exercițiului asupra funcției cardiovasculare la vârstnici. In studiul lui Fumikata et al pe modelul autoimun şi viral animal de patologie demielinizanta Resveratrolul nu prezintă efect neuroprotector, ci chiar agravează inflamația .

Studii

Resveratrol demonstrează activitate neuroprotectoare semnificativă in vitro şi in vivo. In vivo, resveratrolul atenuează în mod semnificativ neurodegenerarea hipocampusului şi deficitul cognitiv în modelul inductibil de soarece p25 transgenic de dementa Alzheimer. Resveratrol, de asemenea, reduce daunele oxidative si păstrează dopamina striatală în modelul de sobolan 6-OHDA cu boala Parkinson. Activitatea sa antioxidantă explică efectul său neuroprotector şi modulator asupra sirtuinelor şi protein kinazelor.

Având în vedere rolul antiviral al Resveratrolului prin limitarea replicării virale în special a herpes simplex virusului 1 şi 2, dar şi a altor viruşi, acest stilibenoid îşi poate dovedi valoarea în profilaxia CF având în vedere că etiologia virală predominante în CF [1] .

În ultimii 2 ani se remarcă un număr semnificativ de studii ce susțin efectul neuroprotector al resveratrolului în epilepsie [3,12,15]. Studii in vivo pe animale susțin efectul antiepileptic al acestui antioxidant prin reglarea expresiei receptorilor din hipocamp GluK2 şi a subunității alfa1 a receptorilor GABA şi se poate atribui parțial inducerii inhibitiei GABAergice şi limitării acțiunii excitatorii a glutamatului. Mishra et al. demonstrează într-un studiu pe model animal cu status epileptic indus efectul de supresie a inflamației şi a stresului oxidativ, conse-

cutiv cu limitarea neurodegenerării şi a neurogenezei patologice a Resveratrolului. Administrarea imediat postcritic şi în urmatoarele 4 zile a Resveratrolului previne distrucția neuronilor glutamatergici din hipocamp, limitează pierderea interneuronilor inhibitori ce exprimă parvalbumina, somatostatina şi neuropeptid Y în girusul dințat, reduce neurogeneza aberanța prin prezervarea interneuronilor reelin, scade stresul oxidativ, normalizează expresia genelor responsive la stresul oxidativ şi diminuează numărul celulelor microgliale activate.

Într-un studiu in vivo pe 50 de soareci asocierea Resveratrolului cu Diazepam în cuparea crizelor reduce semnifcativ citokinele tisulare, oxidul nitric şi metilmalondialdehida determinand o creştere semnificativă tisulară a activității superdismutazei şi catalazei tisulare comparativ cu utilizarea doar a Diazepamului. Utilitatea practică rezidă în efectul potentator asupra acțiunii Diazepamului ce ar permite diminuarea reducerii dozelor şi ale reacțiilor secundare ale acestuia.

Studiile pe subiecți umani sunt limitate vizând pacienți adulți sănătoşi supuşi unui efort fizic intens sau cu afecțiuni cardiovasculare, distrofie musculară Duchenne. În cadrul Spitalului de Pediatrie Sibiu în perioada octombrie 2013-iunie 2014 se efectuează un studiu pe o serie de 14 cazuri cu CF (subgrup în cazul unui lot de 96 de pacienți într-un studiu mai amplu) cărora se administrează sub forma unui compus natural fier şi Resveratrol extras din seminte şi coajă de strugure pe o perioadă de 3 săptămâni postcritic. Se remarcă comparativ cu lotul de control un interval crescut până la recurența (în medie cu 2.5 luni), cu reducere a duratei episodului critic. Nu au fost raportate reacții secundare în timpul administrării.

Dificultăți şi limitări în utilizarea Resveratrolului în practica generală:

1.Biodisponibilitatea limitată a trans-Resveratrolului şi necesitatea asigurării consistente a unei concentrații plasmatice ce şi-a demonstrat eficiența în studiile pe animale Variabilitate mare interindividuală a absorbției gastrointestinale de Resveratrol, a concentrației plasmatice libere a acestuia şi a profilului metabolitilor transResveratrolului, datorită metabolizării extensive de transResveratrol. Glicozilarea şi sulfatarea transResveratrolului în timpul absorbției la nivelul intestinului subțire limitează concentrațiile plasmatice ale acestuia în cazul dozei orale standard.

2.Doza şi concentrația de transResveratrol în sânge în studiile umane de multe ori inferioară dozelor utilizate în studii animale şi pe culturi celulare. În studiile pe termen scurt, doze si intervalul de la 10 mg până la 2,0 g pe zi si-au demonstrat eficacitatea . În prezent nu există studii pe populație pediatrică.

3.Dovezi că unele dintre efectele fiziologice benefice ale tratamentului cu transResveratrol necesită doze mari, deşi unele studii au arătat efecte benefice şi la doze mici; necesitatea evaluării extensive a potențialului pentru reacții adverse datorită posibilei apariții la dozele orale mari a efectelor secundare uşoare până la severe, În funcție de populația de pacienți. De exemplu, la doze mai mari de 2.500 mg au fost raportate tulburări gastrointestinale la persoanele sănătoase şi exacerbarea ulcerului sau la doze peste 5g/zi toxicitate renală la pacienții cu mielom multiplu. Totuşi, nu au fost observate efecte adverse în unica terapie în studiile pe termen scurt (75 mg pe zi timp de 12 săptămâni sau până la 1500 mg pe zi timp de 4 săptămâni) sau în două studii clinice (durata sub un an), care implică administrarea unei doze de 16 mg de resveratrol în combinație cu alti polifenoli din struguri.

4.Necesitatea dezvoltării de forme farmaceutice noi (matrice Resveratrol - excipienți pentru aport oral transmucoasă) pentru absorbție şi concentrație maximă optime.

5.Absența dozei relevante pentru Resveratrol în funcție de afecțiunea tratată şi a unei analize risc-beneficiu pentru populația vizată.

7. Existența în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât şi prooxidante ale acestui polifenol în contextul efectului dependent de doză, timp şi al pragului diferit față de transResveratrol al diferitelor organe datorita receptorilor membranari specifici şi nivelului variabil al metalelor de tranziție [16].

Concluzii:

Producția radicalilor liberi are rol în reglarea funcțiilor biologice, distrucției celulare şi în patogeneza CF. Studii experimentale sugerează stresul oxidativ ca posibil mecanism implicat în epileptogeneză, cu rol în inductia şi propagarea crizelor. Există dovezi pe modele animale de criză care sugerează terapia antioxidantă în limitarea leziunilor induse de radicalii liberi şi Resveratrolul ca posibilă terapie complementară în prevenția recurenței CF şi în epileptogeneză având în vedere potențialul CF de promotoare al unui status inflamator cronic. O limitare semnificativă a utilizării Resveratrolului în practica pediatrică este determinată de penuria de studii umane pe populații specifice cu epilepsie.

Bibliografie

1. Abba Y, Hassim H, Hamzah H, ş.a, "Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses," Advances in Virology, vol. 2015, Article ID 184241, 7 pages, 2015. doi:10.1155/2015/184241

2. Abuhandan M, Calik M, Taskin A et al. The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizure patients. JPMA 63: 594; 2013

3. Ahmed M Kabel. Ameliorative Potential of Resveratrol on Experimentally-Induced Seizures. Interna-

tional Journal of Clinical and Experimental Neurology, 2014, Vol. 2, No. 2, 16-23.

4. Anu Rahal, Amit Kumar, Vivek Singh, ş.a. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay, Volume 2014 (2014), Article ID 761264, 19 pages

5. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Front Pharmacol. Resveratrol: French paradox revisited. 2012 Jul 17;3:141.doi:10.3389/fphar.2012.00141. ECollection 2012.

6. Elsaid S, Hafez M, Eldeen E S. Relation between IL-1 βand IL1-ra in Pathogenesis of Febrile Convulsions. The Egyptian Journal of Hospital Medicine (Oct. 2015) Vol. 61, Page 745-753745 Received: 15/09/2015 DOI :10.12816/0018773 Accepted: 30/09/2015

7. Feng B, Z. Chen Z: Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis 485. Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis. Neurosci. Bull. October, 2016, 32(5):481–492.

8. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, ş.a. J Clin Endocrinol Metab. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of Polygonum cuspidatum containing resveratrol.2010 Sep;95(9):E1-8. doi: 10.1210 / jc. 2010-0482. Epub 2010 Jun 9.

9. Mahyar, Abolfazl; Ayazi, Parviz; Dalirani, Reza; et al. Feasible Relation between Glutathione Peroxidase and Febrile Seizure. IRANIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, Volume: 11, Issue: 1, Pages: 65-69, Published: WIN 2017

10. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. Antioxidants as a Preventive Treatment for Epileptic Process: A Review of the Current Status. Current Neuropharmacology. 2014;12(6):527-550. doi:10.2174/1570159X12666140923205715.

11. Meng XJ, Wang F, Li CK. Indian J Pharm Sci. 2014 Mar;76(2):125-31. Resveratrol is Neuroprotective and Improves Cognition in Pentylenetetrazole-kindling Model of Epilepsy in Rats.

12. Pereira Dias G, Cocks G, do Nascimento Bevilaqua M C, ş.a, "Resveratrol: A Potential Hippocampal Plasticity Enhancer," Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2016, Article ID 9651236, 14 pages, 2016. doi:10.1155/2016/9651236

13. Rasol A, Hoiyda A; Samir I M; Ghaffar A, ş.a. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1[beta]-511 gene polymorphisms among Egyptian children with febrile seizures. Comparative Clinical Pathology March 2014, Volume 23, Issue 2, pp 419–425.

14. Tomé Carneiro J, Gonzálvez M, Larrosa M, ş.a. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. 2013 Feb;27(1):37-48.doi: 10.1007/s10557-012-6427-8.'

15. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarrías A, ş.a. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. See comment in PubMed Commons below Curr Pharm Des. 2013;19(34):6064-93.

16. Smoliga JM, Vang O, Baur JA. Challenges of translating basic research into therapeutics: resveratrol as an example. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:158–167pmid:21746739

17. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? J Bioenerg Biomembr. 2010 Dec;42(6):449-55. doi: 10.1007/s10863-010-9320-9.

Rodica Eremciuc [1], Olesea Grin [2], Ninel Revenco [1,2]

PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI *SAPHO* LA COPII - CAZ CLINIC

[1] *Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

[2] *IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)*

Summary

***SAPHO* SYNDROME IN CHILDREN**

Key words: SAPHO syndrome, children

Background: *the SAPHO syndrome was defined as a distinct entity more than 20 years ago, its classification within rheumatologic pathologies, the mechanism and the methods of treatment remain a matter of debate.*

Methods and materials: *The present report presents a clinical case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) in an adolescent male.*

Results: *At the onset of the disease the patient complained skin lesions since 1 year, the last 3 months associated with bone pain. Laboratory assays revealed slightly increased acute phase reactants. By X-ray and bone scintigraphy were revealed multiple bone lesions. Thus, a diagnosis of SAPHO syndrome was suspected. He responded very well to a combination therapy of nonsteroid anti-inflammatory drugs, antibiotics and retinoids. No relapse of joint pain was reported in 3 months follow up.*

Conclusions: *The present case highlights the importance of using multiple imaging modalities to precise the diagnosis of SAPHO and indicates that early treatment of SAPHO is extremely important for a positive outcome. Despite a good prognosis, involvement of multiple organ systems could complicate the disease course. Delayed diagnosis of SAPHO can lead to continuous pain affecting the quality of life and emotional consequences caused by disfiguring skin manifestations.*

Резюме

СИНДРОМ *SAPHO* У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: синдром SAPHO, дети

Введение: *Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) был определен в качестве самостоятельного диагноза более 20 лет назад, а его классификация в рамках ревматологических заболеваний, механизм и методы лечения остаются предметом дискуссий до сих пор.*

Методы и материалы: *В данном сообщении представлен клинический случай подростка мужского пола с синдромом SAPHO.*

Результаты: *Мальчик в возрасте 15 лет впервые обратился на консультацию ревматолога с жалобами на пустулёзные высыпания в области лица и грудной клетки в течение 1 года, а в последние 3 месяца появились боли в области грудно-ключичного соединения и крестцового соединения справа.*

В лабораторных исследованиях отмечалось незначительное увеличение острофазовых показателей (СОЭ, С реактивный белок). Рентгенологические методы выявили множественные повреждения- гипертрофия грудины и ключицы и остеит на сцинтиграфии . Таким образом, был заподозрен диагноз синдрома SAPHO.

На фоне лечения НПВП, антибиотиками и ретиноидами состояния пациента улучшилось.

Выводы: *Данный случай подчеркивает важность использования нескольких методов исследования для точного диагноза и указывает на то, что раннее лечение SAPHO является чрезвычайно важным для положительного результата. Несмотря на хороший прогноз, вовлечение нескольких систем может осложнить течение заболевание, а поздняя диагностика SAPHO может повлиять на качество жизни.*

Introducere. Sindromul SAPHO include următoarele simptome : sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită. [1] Pentru prima dată acronimul SAPHO a fost introdus de către medicul reumatolog francez Chamot în anul 1987.[2] Acest sindrom face parte din grupul bolilor rare, cu prevalența estimată a fi <1/10,000. Conform unui studiu japonez, se constată sindromul SAPHO la aproximativ 4% dintre pacienții cu spondiloartropatii seronegative.[1,4] Datele epidemiologice rămân a fi incomplete întrucât erorile

diagnostice sunt condiționate de diversitatea înaltă a manifestărilor cutanate şi musculoscheletice. [5] Sindromul SAPHO poate fi raportat la orice vârstă, însă cel mai des se atestă la copii şi adultul tânăr.[2,5] Criteriile de diagnostic propuse în literatura de specialitate nu sunt unanim acceptate pentru utilizarea lor în practica pediatrică (tabel 1). [8, 10]

Material şi metode. Pacientul A în vârstă de 15 ani a fost consultat în Clinica de Reumatologie prezentând un sindrom articular inflamator de aproximativ 3 luni. Copilul a fost examinat clinic şi paraclinic (investigații de laborator şi instrumentale).

Rezultate. Pacientul primar se adresează la reumatolog cu acuze la un sindrom articular manifestat prin artralgii, tumefiere şi hiperemie locală la nivelul articulațiilor sternoclaviculare bilaterale, artralgii fără tumefiere şi fără limitarea mişcărilor în articulația umerilor, precum şi dorsalgii. Anterior apariției manifestărilor osteoarticulare, copilul a prezentat o formă severă de acnee timp de 1 an, cu o evoluție progresivă pe fundal de tratament cu doxiciclină. Date anamnestice personale sau eredocolaterale sugestive nu au fost depistate.

Clinic, la inspecția tegumentelor se pun în evidență multiple erupții acneice localizate difuz la nivelul feței, trunchiului, membrelor superioare, pe alocuri fiind conglobate, cu formare de pustule. De asemenea, se constată elemente psoriatice la nivelul coatelor bilateral. Manifestările osteoarticulare sunt caracterizate prin deformarea cu tumefiere a articulației sternoclaviculare bilaterale însoțită de sindrom algic constant, de intensitate moderată (SVAD 50 mm) cu exacerbare la palpare. De asemenea, se relevă hipertrofie osoasă la nivelul claviculei şi sternului. Date clinice de afectare a organelor interne nu s-au depistat.

Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creşterea rectanților de fază acută cu viteza de sedimentare a hematiilor de 24 mm/h şi proteina C- reactivă de 12 µg/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru antistreptolizina O, factorul reumatoid, titrul ANA, antiADNdc,antiCCP şi HLA B27. Rezultat negativ s-a constatat şi pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul erupțiilor acneice. Imagistic, examenul radiologic convențional relevă zone de hiperostoză sternoclaviculare bilaterale, iar prin scintigrafia scheletică se observă zone de captare patologică a PRF la acelaşi nivel, precum şi în articulația sacroiliacă dreaptă. S-a inițiat tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, retinoizi cu administrare peros şi antibioterapie (macrolide), cu ameliorare ulterioară a stării pacientului.

Discuții. Mecanismul patogenetic incomplet elucidat al sindromului SAPHO, stă la baza dificultăților de diagnostic – interpretarea şi corelarea gamei variate de manifestări clinice, precum şi validarea criteriilor de diagnostic. În literatura de specilitate sunt prezentate 3 mecanisme patogenetice: mimicria moleculară, depunerea de complexe imune şi deteriorarea barierei imune. Mai mult, se presupune şi potențialul rol al agenților infecțioşi, în special *Propionibacterium acnes*.[1,9,10]

Evaluarea clinică minuțioasă este primordială pentru suspectarea sindromului SAPHO.[1,5,10] Manifestările cutanate şi osteoarticulare pot surveni concomitent, însă de cele mai multe ori se constată consecutivitatea cronologică de apariție a lor, ceea ce explică durata îndelungată a bolii de la debutul ei şi până în momentul stabilirii diagnosticului – fenomen constatat şi în cazul clinic expus (fig.1,2). Componentul fundamental al sindromului rămâne a fi osteita, în asociere cu sau fără afectare cutanată. [1]Astfel, de cele mai multe ori pacienții prezintă afectare osteoarticulară – artralgii, tumefiere şi limitarea mişcărilor în articulațiile implicate. La copii şi adultul tânăr, cel mai frecvent este afectată regiunea sternoclaviculară (65%–90% dintre pacienți), însă pot fi modificări şi la nivelul coloanei vertebrale (33%), pelvisului (13%–52%) şi oaselor lungi (30%), cel mai rar fiind implicată mandibula – în mai puțin de 10% cazuri. [2] Sindromul articular este descris a fi insidios la debut, însă cu agravare progresivă până la exacerbarea sindromului algic în timpul mişcărilor sau la palpare. [5] Osteomielita multifocală cronică recurentă este specifică pentru sindromul SAPHO la copii, fiind considerantă parte componentă a sindromului. [1] Un studiu descriptiv a 53 de cazuri evidențiază că afectarea cutanată survine în medie cu 2 ani înainte de debutul manifestărilor musculoscheletice în 70 % cazuri. Totodată, la copii se constată mai rar față de adulți. [5] La pacienții cu sindrom SAPHO cu afectare cutanată, într-un număr mare de cazuri a fost depistat *Propionibacterium acnes* în lichidul sinovial, însă rolul acestuia în patogenia bolii nu este complet elucidat.[7,10]

Diagnosticul de laborator nu este specific: poate fi constatată creşterea markerilor proinflamatori încă din etapele inițiale ale bolii, precum şi a nivelului IgA[1,10] Conform unor studii imunologice, HLA

Fig.1. Acnee conglobată, pe alocuri cu formare de pustule la un pacient cu sindrom SAPHO

Fig. 2. Hiperostoza osoasă evidențiată prin radiografia articulației sternoclaviculare

B27 a fost evidențiat doar la 3 din 71 pacienți.Un alt studiu descriptiv efectuat pe 29 pacienți, resping ipoteza autoimună în patogeneza sindromului, evidențiind absența anticorpilor antinucleari, antiCCP şi a factorului reumatoid. [1,7,11]

Metodele imagistice de diagnostic sunt definitorii, oferind posibilitatea de a confirma osteita şi hiperostoza. Examenul radiologic standard este de o sensibilitate scăzută, de elecție fiind recomandată computer tomografia.[2,9] Examinarea cu izotopi posedă sensibilitate mai înaltă, evidențiind zonele de afectare asimptomatică. Totodată, se utilizează cu scop de monitorizare în dinamică a bolii şi de precizare a gradului de activitate.[4,6,9]

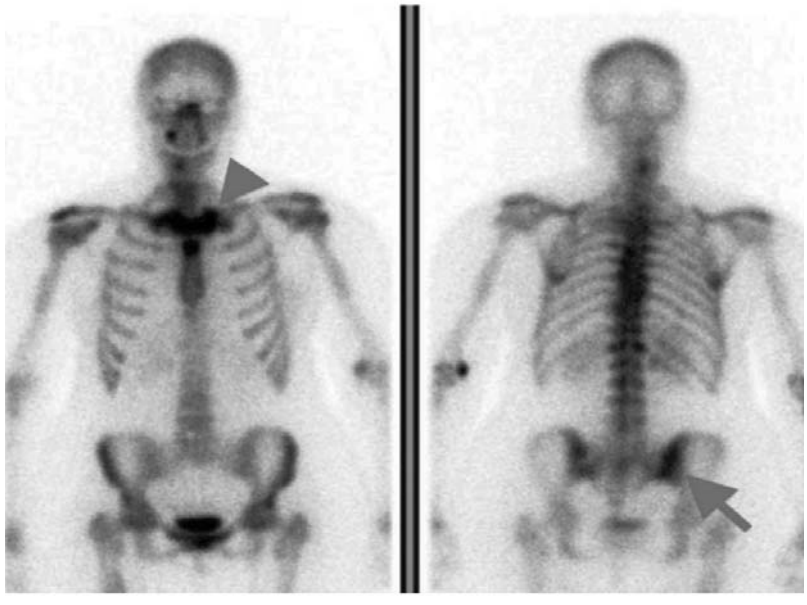


Fig.3. Captarea patologică a izotopilor în zonele afectate (sternoclaviculară sub formă de cap de bour şi sacroiliacă) la scintigrafia osoasă, regim corp integru

Diagnosticul sindromului SAPHO se bazează pe istoricul bolii, manifestările clinice şi confirmare imagistică (radiologic, scintigrafic şi CT) - fig.2,3. [2,9] Primele criterii de diagnostic au fost elaborate în 1994 de către Kahn, însă actualmente pe o scară mai largă sunt utilizate criteriile de includere şi excludere propuse de către Benhamou,2003. [1,4,5,8] Diagnosticul poate fi stabilit în baza prezenței a cel puțin 1 din cele 4 criterii de includere (tabel 1).[1,5,8]

Factorii de prognostic ai evoluției cronice a bolii sunt sexul feminin, afectarea peretelui anterior al toracelui, artrita periferică, leziunile cutanate şi creşterea reactanților de fază acută. [6] Conform studiilor, mai mult de 50% dintre pacienții cu sindromul SAPHO au o evoluție cronică, 35% - evoluție ondulantă cu exacerbări şi remisiuni, iar 13% - evoluție limitată a bolii. [1]

Diagnosticul diferențial al sindromului SAPHO este de a exclude osteomielita infecțioasă, osteosarcoma, sarcoma Ewing, metastazele osoase, granulomul eozinofilic, maladia Paget, spondilodiscita infecțioasă, osteoartrita sternoclaviculară ș.a. La copii, este necesar de a fi exclusă şi artrita idiopatică juvenilă. [5,11]

Tabelul 1.

Criterii de diagnostic al sindromului SAPHO (Kahn, ACR, 2003)

Includere:	**Excludere:**
• Implicare osteoarticulară cu pustuloză palmo-plantară şi psoriazis vulgar • Afectare osteoarticulară asociată acneei severe • Hiperostoză/ osteită aseptică izolată*(adulţi) • Osteomielită cronică, recurentă, multifocală (copii) • Afectare osteoarticulară asociată BII	• Osteită infecţioasă • Afectarea tumorală osoasă • Leziuni noninflamatorii compresive al osului
*cu excepţia P.acnes	

Actualmente, nu sunt elaborate şi validate protocoale de tratament.[1,5,8] Opţiunile terapeutice sunt direcţionate simptomatic pentru ameliorarea sindromului algic.[2] Drept preparate de primă linie sunt recomandate antiinflamatoarele non-steroidiene şi analgeticele. Alte preparate – glucocorticosteroizii, DMARD, preparatele biologice anti-TNFα şi anti-IL1, precum şi bifosfonaţii manifestă efecte benefice la unii pacienţi, însă rămân neefective în alte cazuri. [5] Din alt punct de vedere, luând în considerare probabila implicare şi a *Propionibacterium acnes* în patogenia sindromului SAPHO, poate fi utilizată şi antibioterapia, preparate de elecţie fiind azitromicina şi doxiciclina. Eficacitatea azitromicinei se datorează efectului antimicrobian, antiinflamator şi imunomodulator. Iar în cazul celui de-al doilea preparat – doxiciclina, studiile au evidenţiat un efect pozitiv la pacienţii cu culturi pozitive. [6,9]

Concluzii

Sindromul SAPHO reprezintă o opţiune de diagnostic în special la pacienţii cu evoluţie cronică şi/ sau atipică a bolii.[1]Suspectarea şi recunoaşterea lui clinică este importantă pentru a evita proceduri invazive suplimentare, precum şi polipragmazia sau antibioterapia iraţională a afecţiunilor osteoarticulare. [5] Acest caz clinic prezentat pune în evidenţa asocierea clinică a modificărilor cutanate cu afectarea osteoarticulară, totodată confirmată imagistic. S-a stabilit că iniţierea tratamentului oportun în termene timpurii ameliorează prognosticul pe termen lung. Astfel, se impune recunoaşterea clinică a acestui sindrom de către întreaga comunitate medicală, cu implicarea echipelor multidisciplinare, în mod special – a reumatologului, dermatologului şi ortopedului.

Bibliografie

1. Anic B.et all., Clinical Features of the SAPHO Syndrome and their role in Choosing the Therapeutic Approach: Report of Four Patients and Review of the Literature, Acta Dermatovenerol Croat 2014; 22(3): 180-188;

2. Divya B.L., Rao P.N., SAPHO syndrome with acne fulminans and severe polyosteitis involving axial skeleton, Indian Dermatol Online J 2016;7:414-7, DOI 10.4103/2229-5178.190495

3. Kai S. et all., Sacroiliitis and Spondylitis with Sternoclavicular Hyperostosis: SAPHO or an Ankylosing Spondylitis Variant?, Chin Med J 2016;129:1101, DOI 10.4103/03666999.172607

4. Kakoki K. et all., Renal dysfunction due to hydronephrosis by SAPHO syndrome: a case report, Clinical Case Reports 2015; 3(8): 686-689; DOI 10.1002/ ccr3.286

5. Nguyen M.T. et all., The SAPHO Syndrome, Semin Arthritis Rheum 42:254-265, 2012; DOI 10.1016/j. semarthrit.2012.05.006

6. Pérez M.V., Pérez B.S., Síndrome SAPHO en la infancia. Presentación de un caso clínico, Reumatol Clin. 2016; DOI 10.1016/j.reuma.2016.09.007

7. Przepiera-Bwdzak H., Brzosko M., Fischer K., Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosin Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome, Mediators of Inflammation, 2015, Article ID 785705,7 page, DOI 10.1155/2015/785705

8. Rukavina I., SAPHO syndrome: a review, J Child Orthop (2015) 9:19–27; DOI 10.1007/s11832-014-0627-7

9. Schaub S1, Sirkis HM2, Kay J, Imaging for Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome, Rheum Dis Clin North Am. 2016 Nov;42(4):695-710. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.011

10. Song X. et all., Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: a case report, Exp Ther Med. 2014 Aug/, 8(2): 419-422; DOI 10.3892/etm.201401758

11. Zimmermann P., Curtis N., Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed, J Infect.2016 Jul 5; 72 Suppl:S106-14. DOI 10.1016/j.inf.2016.04.030

© Silvia Foca, Angela Cracea, Ninel Revenco

Silvia Foca[1], Angela Cracea[2], Ninel Revenco[1,2]

OSTEOCALCINA ŞI DEOXYPYRIDINOLINA: MARKERI AI METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

[1] IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)
[2]Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)

Summary

OSTEOCALCIN AND DEOXYPYRIDINOLINE: MARKERS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: markers of bone metabolism, osteocalcin, deoxypyridinoline, juvenile idiopathic arthritis.

Background: *Osteoporosis (OP) represent one of the most common metabolic bone disease with high potential for morbidity and mortality, is a major public health problem, with global impact, its prevalence is increasing, especially among children.*

Material and methods: *The study was aimed at determining the values of markers of bone resorption and formation, osteocalcin and deoxypyridinolina depending on the duration and type of treatment in children with JIA. The study included 55 children with a diagnosis of JIA. All patients were assessed values of bone markers: osteocalcin and deoxypyridinoline.*

Conclusions: *Given the belated emergence of changes in the JIA imaging markers of bone turnover is an alternative monitoring of bone mineral disorders and therapeutic antiosteoporotic response.*

Резюме

ОСТЕОКАЛЬЦИН И ДЕОКСИПИРИДИНОЛИН: МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, маркеры резорбции и формировании костной ткани, остеокальцин, деоксипиридинолин.

Введение: *Остеопороз (ОП) представляет собой одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний костей с высоким потенциалом заболеваемости и смертности, являясь одной из основных проблем общественного здравоохранения, с глобальным влиянием, его распространенность возрастает, особенно среди детей.*

Материал и методы: *Исследование было направлено на определение значений маркеров резорбции и формирования костной ткани, остеокальцина и деоксипиридинолина в зависимости от длительности болезни и типа лечения у детей с ЮИА. В исследование были включены 55 детей с диагнозом ЮИА. Все пациенты были оценены уровень костных маркеров: остеокальцина и дезоксипиридинолина.*

Выводы: *С учетом запоздалых появлений рентгенологических изменений в ЮИА, маркеры костного метаболизма являются альтернативным мониторингом минеральных костных изменений и терапевтического ответа.*

Introducere. Osul este un ţesut dinamic care suferă un proces continuu de remodelare prin intermediul a două procese opuse, formarea de os nou de către osteoblaste şi resorbţia osului vechi de către osteoclaste. Creşterea scheletului este un proces complex, care include cel puţin trei mecanisme diferite: creşterea în lungime, creşterea în lăţime şi menţinerea densităţii osoase [1].

Osteoporoza (OP) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecţiuni metabolice osoase, cu un potenţial crescut de morbiditate şi mortalitate prin prezenţa fracturilor vertebrale şi a celor de la nivelul articulaţiei pumnului, dar şi de şold, numite fracturi osteoporotice. Aplicabilitatea practică a definiţiei osteoporozei în pediatrie rămâne o chestiune de dezbatere şi incertitudine. În anul 2007 Societatea Internaţională de Densitometrie Clinică a ajuns la un consens în cadrul Conferinţei din Montreal stabilind o definiţie de lucru a osteoporozei pediatrice: un copil este diagnosticat cu osteoporoză atunci când densitatea mineralizării osoase este apreciată cu Z-score mai mare de -2.5 derivaţii standard şi cel puţin o fractură în anamneză. Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu impact mondial, prevalenţa ei fiind în creştere,

în special în rândul copiilor. Ea poate fi o tulburare primară, fiind cauza unei anomalii osoase intrinseci (de obicei de origine genetică) sau secundară, ca urmare a unei patologii de bază şi / sau a tratamentului acesteia [1,5].

Pe parcursul ultimului deceniu, la nivel mondial, se apreciază o creştere a maladiilor reumatice în rândul copiilor, artrita juvenilă fiind cea mai frecventă cauză de artrită cronică la copii. Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită ca o maladie cu afectare multisistemică, de etiologie neidentificată , cu manifestări clinico-paraclinice de inflamaţie articulară, cu durata de până la 6 săptămâni şi debut până la vârsta de 16 ani. Artrita juvenilă idiopatică este o maladie invalidizantă care necesită un diagnostic precoce şi o terapie adecvată [2,3,4].

Literatura de specialitate relevă date de incidenţă relativ crescută a AJI. În SUA rata de incidenţă variază între 4-14 cazuri la 100.000, prevalenţa fiind de 9-113 cazuri la 100.000 locuitori. În Suedia, incidenţa este de 11 cazuri la 100.000 copii per an, în Germania 3,5 cazuri la 100.000 copii pe an, estimările din Norvegia precizând o rată de incidenţă de 22 cazuri la 100.000 copii pe an. Cea mai frecvent întâlnită formă a AJI este cea oligoarticulară, cu aproape o jumătate din totalul de cazuri de AJI, apoi forma poliarticulară cu o treime din totalul de cazuri şi forma sistemică cu 10-20% din cazuri [3].

Tratamentul glucocorticoid, utilizat pe scară largă la pacienţii reumatici, reprezintă în mod cert una din cauzele principale ale dezvoltării osteoporozei, durata tratamentului, tipul preparatului şi doza administrate fiind factorii cei mai importanţi ai riscului de osteoporoză. Doar prezenţa şi activitatea bolii în sine reprezintă un factor de risc independent pentru pierderea de masă osoasă, reprezentând un risc crescut de fractură vertebrală şi de şold. În cazul copiilor cu artrită juvenilă idiopatică studiile clinice efectuate presupun că atingerea vârfului de masă osoasă este împiedicată atât de procesul inflamator, prin creşterea titrului citokinelor proinflamatorii, precum IL-1α, IL-1β, TNF-α şi IL-6 ceea ce contribuie la pierderea osoasă sistemică, cât şi de tratamentele utilizate [6].

Markerii osoşi sunt universal acceptaţi ca şi metodă de cercetare în studiile clinice, dar utilitatea lor rămâne a fi controversată, nefiind descrise valori de referinţă la copii. În condiţii fiziologice, formarea şi resorbţia osoasă sunt cuplate, astfel încât cantitatea de os resorbită este egală cu cantitatea de os nou-formată. În contrast, în cadrul maladiilor reumatice se produce un dezechilibru al turnoverului osos. Ca urmare, osteoporoza (OP), este caracterizată printr-un turnover osos crescut, cu predominarea resorbţiei osoase care depăşeşte formarea, având ca şi consecinţă pierderea de masă osoasă (MO), alterarea microarhitecturii ţesutului osos şi scăderea forţei biomecanice a osului. Sunt descrise două grupe de markeri osoşi: de formare osoasă şi de resorbţie osoasă. Markerii de formare osoasă sunt: fosfataza alcalină osoasă, osteocalcina, propeptidul C-terminal al procolagenului de tip I şi propeptidul N-terminal al procolagenului tip I. Markerii de resorbţie osoasă, la rândul lor, se grupează în trei subclase: produşi de degradare a colagenului-hidroxiprolina, piridinolina, deoxipiridinolina, telopeptidul C, N- terminal al colagenului tip I şi beta-crosslaps; proteine noncolagenice-sialoproteina osoasă; enzime osteoclastice-fosfataza acidă tartrat-rezistentă şi catepsinele K, L [7,8,9].

Scopul studiului. Studierea valorilor markerilor de formare şi resorbţie osoasă, osteocalcina şi deoxipiridinolina în dependenţă de durata şi tipul tratamentului la copii cu AJI.

Material şi metodă: Lucrarea prezintă datele preliminare ale unui studiu prospectiv caz-control în curs de desfăşurare în care au fost incluşi 55 de copii cu diagnosticul de AJI internaţi în secţia de reumatologie a IMSP Institutul Mamei şi Copilului în perioada anilor 2015-2016. Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001).Vârsta medie a copiilor incluşi în studiu a constituit 126,4±3,2 luni.Toţi pacienţii investigaţi au beneficiat de examen clinic complex, cu aprecierea factorilor de risc pentru osteoporoză/osteopenia.Tuturor pacienţilor le-au fost apreciate valorile markerilor osoşi osteocalcina şi deoxipiridinolina, probe evaluate în cadrul Centrului de Diagnostic Republican. Osteocalcina (OC) a fost apreciată în ser, iar deoxipiridinolina (DPD) în urina matinală, ambele prin metoda de chemiluminescenţă.

Copiii incluşi în studiu au fost divizaţi în grupuri după durata maladiei: până la 2 ani şi cu durata mai mare de 2 ani, şi conform tratamentului administrat: copii supuşi tratamentului glucocorticosteroid (GCS) şi copii cu tratament nonglucocorticosteroid [fig. 1,2].

Rezultate şi discuţii. La pacienţii cu AJI au fost constatate valori relative crescute ale DPD, fapt ce denotă un proces intens de resorbţie osoasă. Astfel spus, la pacienţii cu AJI conform duratei maladiei, valorile medii ale DPD au fost: durata bolii < 2 ani-28.66 nM DPD/mM creatinina, durata bolii > 2 ani-39.83 nM DPD/mM creatinina, valoarea medie fiind 34,25 nM DPD/mM creatinina (min.=10,29, max.=93,56 nM DPD/mM creatinina) [fig. 3].

La copiii cu tratament glucocorticosteroid valorile deoxipiridinolinei au fost vădit mai crescute faţă de pacienţii care nu au fost supuşi tratamentului GCS. Astfel, la copiii care au urmat tratament GCS valorile medii ale DPD au fost de 48,31 nM DPD/mMcreatinina, iar la pacienţii cu tratament non-GCS media fiind 21,19 nM DPD/mM creatinina, [fig. 4].

Valorile osteocalcinei au prezentat şi ele cifre semnificative în funcţie de durata maladiei şi de tratamentul suportat. Astfel, la 6 dintre copiii cu durata bolii

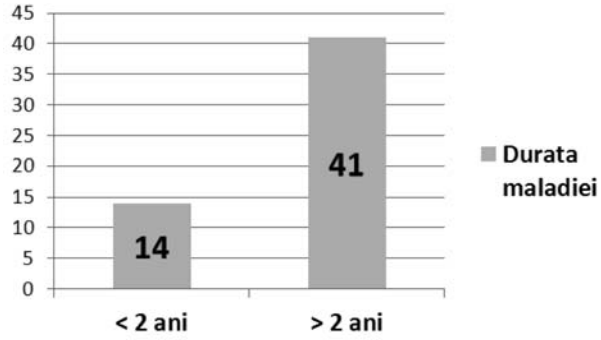


Fig. 1.Repartiția copiilor cu AJI după durata maladiei.

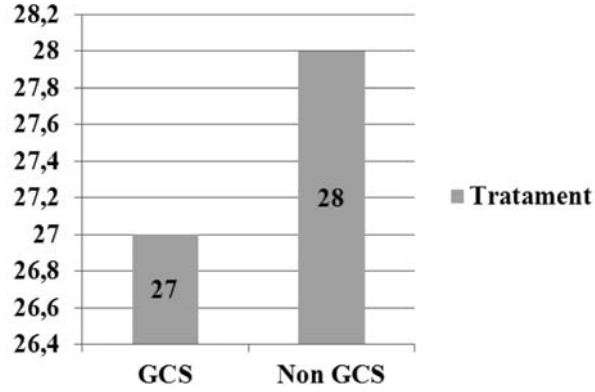


Fig. 2.Repartiția copiilor cu AJI după tipul de tratament.

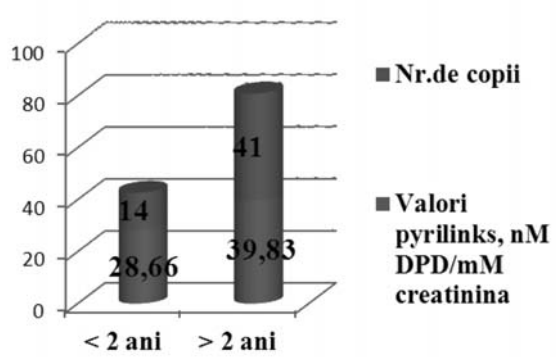


Fig. 3.Valorile DPD în funcție de durata bolii.

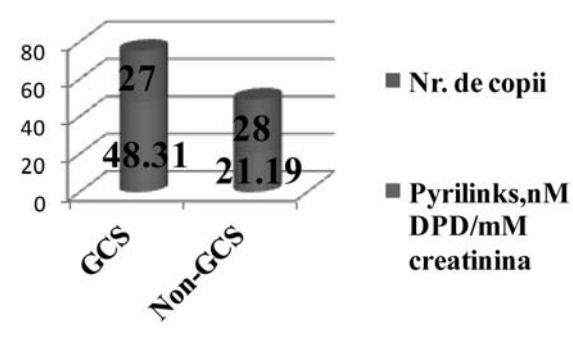


Fig. 4.Valorile DPD în funcție de tipul de tratament.

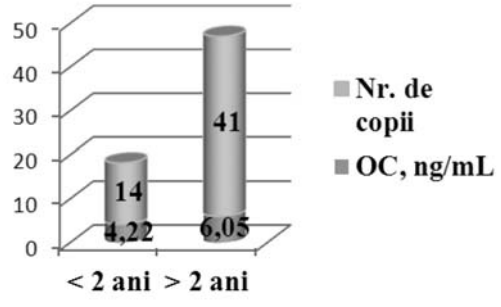


Fig. 5.Valorile OC în funcție de durata maladiei.

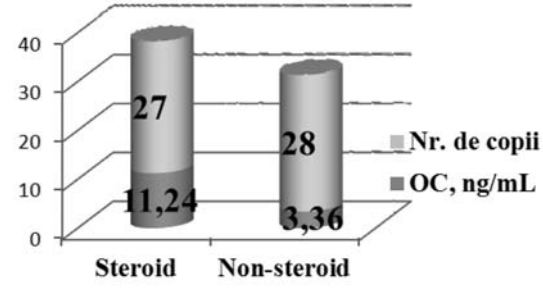


Fig. 6.Valorile OC în funcție de tipul tratamentului.

> 2 ani şi care au fost supuşi tratamentului glucocorticosteroid, valorile OC au fost sub limita minim admisibilă, adică sub 2 ng/mL.Valorile medii ale OC au fost la copiii cu durata bolii < 2 ani 4,22 ng/mL±1,1, iar la pacienții cu durata maladiei > 2 ani – 6,05 ng/mL±1,2. Pacienții care au fost supuşi tratamentului GCS au prezentat valori medii ale OC de 3,36 ng/mL±0,9, iar la cei cu tratament non-GCS valorile medii ale OC au constituit 11,24 ng/mL±2,8 [fig. 5,6].

Deşi lucrarea dată prezintă rezultate preliminare, studiul realizat a permis o privire de ansamblu asupra statusului densității mineralizării osoase şi metabolismului osos la copii diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică. Turnover-ul osos a fost major bulversat la pacienții cu AJI cu durata maladiei mai mare de 2 ani şi la cei supuşi tratamentului glucocorticosteroid, concentrațiile medii ale ambilor markeri studiați fiind semnificativ crescute. Problema pierderii de masă osoasă în cadrul AJI este cunoscută şi explicată prin mecanismul de apariție al osteoporozei inflamatorii dar şi a efectului terapiei glucocorticosteroide. Studii clinice ale markerilor metabolismului osos publicate în literatura de specialitate au scos în evidență importanța acestor markeri în depistarea precoce a modificărilor mineralizării osoase la copii şi cu diverse patologii endocrine şi inflamatorii [6,7,8].

Studierea markerilor de turnover osos în cadrul artritei juvenile idiopatice aduce informații suplimetare privind demineralizarea osoasă, în condițiile în care nu există la ora actuală ghiduri sau protocoale bine definite în privința unei conduite de diagnostic la copii cu dereglarea mineralizării osoase.

Concluzii.

1. Markerii osoşi sunt universal acceptaţi ca metodă de cercetare în studiile populaţionale, dar utilitatea lor clinică la pacienţii pediatrici rămâne controversată, nefiind descrise valori considerate normale la copii.

2. Valorile pyrilinks-ului la toţi copiii investigaţi prezentau cifre înalte, fapt ce reflectă dominanţa procesului de degradare a cartilajului articular şi a sinovialei.

3. Nivelurile pyrilinks-ului şi ale osteocalcinei au prezentat o variabilitate vădită în funcţie de durata maladiei şi tratamentul aplicat pacienţilor cu AJI.

4. Luând în considerare apariţia tardivă a modificărilor imagistice în cadrul AJI, markerii turnover-ului osos reprezintă o alternativă de monitoring al dereglărilor mineralizării osoase şi al răspunsului terapeutic antiosteoporotic.

Bibliografie

1. Grossman, Jennifer M.; Gordon, R.; Ranganath, Veena K.; Deal ,Chad. American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research, 11(62), 2010, pp. 1515–1526. DOI 10.1002/acr.20295 © 2010, American College of Rheumatology.

2. Ringold, Sarah.; Weiss, Pamela F.; Beukelman, Timothy.;2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. ARTHRITIS & RHEUMATISM, 10(65), 2013, pp. 2499–2512. DOI 10.1002/art.38092 © 2013, American College of Rheumatology.

3. Davies, Karen.; Cleary, Gavin.; Foster, Helen.; Hutchinson, Elizabeth.; Baildam Eileen. BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology, 2010, 49, pp.1406–1408.

4. Revenco, N.; Cracea, A.; Eremciuc, R.; ş.a. Artrita juvenilă idiopatică.PCN-7,49 pag. Chişinău, 2016.

5. Remi, Ozawa.; Yutaka, Inaba.; Masaaki, Mori. Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. Mod Rheumatol, 2012, 22, pp.558–564**.** DOI 10.1007/s10165-011-0540-6.

6. Naylor, K.; Eastell, R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(7), pp.379-89.

7. Stagi, Stefano.; Cavalli, Loredana.; Iurato, Chiara. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass.Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, 2013, 10(3), pp. 172-179.

8. Sasigarn, A. Bowden, Robinson, Renee F., Carr, Roxane. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Children With Osteopenia or Osteoporosis Referred to a Pediatric Metabolic Bone Clinic. PEDIATRICS, 6(121), 2008, pp.1585-1590.

9. Vasile, I. Silviu.;Bistriceanu, Marian. Studiul modificărilor masei osoase şi ale markerilor metabolismului osos în osteoporoza tiroxinică. Implicaţii terapeutice. Rezumat al lucrării de doctorat. Craiova, 2011, pp.1-31.

●

© Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupuşor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu[1, 2], Cornelia Călcîi[1, 2], Mariana Sprincean[1, 2], Nadejda Lupuşor[1, 2], Nineli Revenco[1, 2]

EPILEPSIA LA COPILUL CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

[1]Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului (Director – dr. şt. med., conf. univ. S. Gladun)

Summary

EPILEPSY IN CHILDREN WITH PERINATAL BRAIN INJURY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.

Longitudinal prospective case-control study included children with epilepsy selected from a group of children with perinatal brain injuries. It allowed an integrated research of pathogenetic, diagnostic and treatment aspects of the disease. We conducted clinical evaluations, electroencephalography, cerebral imaging, assessment of seric levels of neurotrophic factors (BDNF and CNTF). All the results were statistically synthetized and described and allowed to formulate conclusions and suggestions for the future.

Резюме

ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Было проведено комплексное эволютивно-проспективное, клинико-параклиническое комплексное исследование детей страдающих эпилепсией, которые были выбраны из группы детей с перинатальным поражением головного мозга, что позволило оценить особенности патогенеза, диагностики и лечения заболевания. Клинические, электроэнцефалографические и морфологические обследования, также, оценка уровней нейротрофических факторов (BDNF и CNTF) в сыворотке крови, позволили провести статистический синтез полученных данных, охарактеризовать полученные результаты, формулировать выводы и предложения на будущее.

Introducere. Epilepsia (EP) copilului este o boală cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale şi sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [1, 2, 3]. Se consideră că epilepsiile sunt comune paraliziei cerebrale (PC) şi apar la aproximativ 50% din aceşti copii. Epilepsiile insuficient controlate cu droguri antiepileptice pot complica neurodezvoltarea copilului. Este important să obținem date coerente privitor la modelul EP la fiecare pacient individual, inclusiv vârsta de debut, tipul şi frecvența crizelor, la fel şi medicația administrată [4].

Scopul studiului: Cercetarea integrală a aspectelor patogenetice, de diagnostic şi de tratament al epilepsiei la copilul cu leziuni cerebrale perinatale.

Metodologia cercetării: a fost efectuat un studiu longitudinal prospectiv caz-control pe un lot de 1036 copii, cu vârsta cuprinsă între 1-3 şi 48±12 luni, care au suportat leziuni cerebrale perinatale (LCP) cu variat grad de severitate. Copiii din studiu au fost distribuiți în felul următor: cu LCP de grad uşor (L_{GU}) – 422 cazuri, de grad moderat (L_{GM}) – 310, de grad sever (L_{GS}) – 304. Din toți copiii studiați au fost selectați 241 copii care au realizat EP. Lotul martor – 334 de copii „practic sănătoşi". Studiul a fost realizat în baza unui chestionar structurat în care au fost înregistrate toate datele referitoare la antecedentele familiale, personale şi de boală ale copiilor investigați, rezultatele examenului clinic, paraclinic şi ale tratamentului. Cu scop de precizare a diagnosticului, la suspecții pentru EP, a fost efectuată EEG, video-EEG (în incertitudinile diagnostice), RMN prin imagistică cerebrală. La 100 de copii cu LCP au fost apreciați factorii neurotrofici (FN) BDNF şi CNTF din serul sangvin la analizatorul imunologic *STAT FAX-303*, operând prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA. Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) şi EXCEL cu ajutorul funcțiilor şi modulelor acestor programe.

Rezultatele investigațiilor. La unii pacienți din L_{GM} şi L_{GS} în evoluția LCP s-au dezvoltat EP structurale. La vârsta de 2 ani – 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) copii au prezentat EP. Printre EP au prevalat formele generalizate, comparativ cu cele focale. Cele mai multe EP s-au dezvoltat la copiii cu grad sever de afectare (tabelul 1).

Tabelul 1.

Frecvența EP întâlnite la copiii cu LCP, la vârsta de 2 ani (abs., %)

Forma EP	L_{GM} (n=310) Abs.	P±ES (%)	L_{GS} (n=304) Abs.	P±ES (%)	Total EP (n=259) Abs.	P±ES (%)
Generalizată	63	20,3±2,29	148	48,7±2,87	193	74,5±2,71
Focală	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	18,5±2,41
Total EP	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	100±0,00
Copii cu LCP	1036	8,1±0,85	1036	16,9±1,16	(din 1036)	25,0±1,35

Tabelul 2.

Tipul crizelor la copiii cu LCP (abs., %)

Tipul acceselor	L_{GM} (n=310)		L_{GS} (n=304)		Total (n=1036)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Clonice	20	6,5±1,40	11	3,6±1,07	31	3,0±0,53
Tonice	11	3,5±1,05	29	9,5±1,68	40	3,9±0,60
Tonico-clonice	15	4,8±1,22	31	10,2±1,74	46	4,4±0,64
Mioclone	14	4,5±1,18	19	6,3±1,39	33	3,2±0,55
Polimorfe	-		27	8,9±1,63	27	2,6±0,49
Spasme infantile	3	1,0±0,56	31	10,2±1,74	34	3,3±0,55
Focale	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	4,6±0,65
Total:	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	25,0±1,35

EP înregistrate au reflectat localizarea focarului patologic la nivel cerebral. Ordinea frecvenței şi variabilitatea acceselor epileptice este redată în tabelul 2.

În L_{GM} au prevalat formele uşoare, controlate cu droguri antiepileptice (DrAE). Rata crizelor generalizate în L_{GS} a constituit 148 (84,6%; 95_{CI} 81,87-87,33) cazuri, comparativ cu cele focale – 27 (15,4%; 95_{CI} 12,67-18,13). Crizele atestate frecvent (generalizate) au respectat topografia lezională cerebrală şi au caracterizat particularitățile creierului la vârstele mici (imaturitate cerebrală şi tendința de generalizare a focarului epileptic). Nu excludem faptul că în unele cazuri debutul focal anterior generalizării n-a fost observat.

EP s-au dezvoltat în special la copiii din L_{GM} şi L_{GS} în cadrul PC – 180 (13,1%; 95_{CI} 12,19-14,01) cazuri: în L_{GM} – 36 (20%; 95_{CI} 17,02-22,98), asociate cu retard mental moderat – 33 (91,7%; 95_{CI} 87,09-96,31) şi sever – 3 (8,3%; 95_{CI} 3,69-12,91) şi în L_{GS} – 144 (80%; 95_{CI} 77,02-82,98), asociate cu retard mental moderat – 61 (42,4%; 95_{CI} 38,28-46,52), sever – 70 (48,6%; 95_{CI} 44,43-52,77) şi profund – 13 (9%; 95_{CI} 6,61-11,39). Crizele generalizate au fost comune PC de formă tetraplegică şi diplegică, iar crizele focale – PC hemiplegice. Spasmele infantile au fost diagnosticate la vârsta de sugar, în majoritatea cazurilor la copiii cu tetraplegie spastică.

În studiu, crizele neonatale au precedat EP în 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35) cazuri. Majoritatea EP – 234 (90,3%; 95_{CI} 88,47-92,13) cazuri, au debutat la vârsta de sugar: între 1 şi 3 luni – 49 (18,9%; 95_{CI} 16,47-21,33), între 3 şi 6 luni – 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35), 6 şi 9 luni – 53 (20,5%; 95_{CI} 17,99-23,01), 9 şi 12 luni – 43 (16,6%; 95_{CI} 14,29-18,91) cazuri. 25 (9,7%; 95_{CI} 7,87-11,53) cazuri au debutat după vârsta de 1 an.

Deseori, la copiii de vârstă mică EP s-a asociat cu retard mental: „uşor" – 79 (30,5%; 95_{CI} 27,64-33,36), „moderat" – 94 (36,3% 95_{CI} 33,31-39,29), „sever" – 73 (28,2%; 95_{CI} 25,4-31), „profund" – 13 (5,0±1,36%; 95_{CI} 3,64-6,36) cazuri.

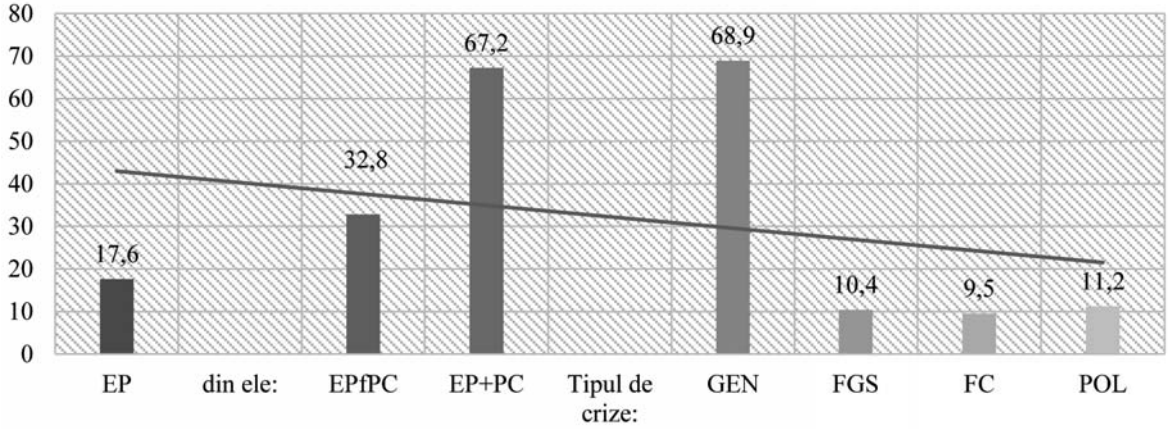
Crize subtile s-au înregistrat la 34 (11,2%; 95_{CI} 9,39-13,01) copii din L_{GS}. S-au caracterizat prin modificări EEG, însă fără manifestări motorii evidente. La 5 (14,7%; 95_{CI} 8,63-20,77) subiecți s-a atestat o stare mentală provizoriu alterată, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu tresăriri musculare ritmice, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu deviații oculare tonice etc. La 19 (55,9%; 95_{CI} 47,38-64,42) copii, crizele subtile au fost înregistrate la vârsta de 9–12 luni. S-a observat o prevalență a băieților – 20 (58,8%; 95_{CI} 50,36-67,24) cazuri. O parte din copii prezentau conştiență confuză – 14 (41,2%; 95_{CI} 32,76-49,64) cazuri. La 16 (47,1%; 95_{CI} 38,54-55,66) copii crizele subtile au fost precedate de convulsii scurte. În 12 (35,3%; 95_{CI} 27,1-43,5) cazuri s-a constatat status epileptic nonconvulsivant.

După vârsta de 2 ani, o parte din EP – 18 (6,9%; 95_{CI} 5,32-8,48) – s-au rezolvat, astfel că la 4–5 ani au rămas în evidență 241 (17,6%; 95_{CI} 16,57-18,63) copii cu EP, dintre care 79 (32,8%; 95_{CI} 29,78-35,82) cazuri pure, iar 162 (67,2%; 95_{CI} 64,18-70,22) – asociate cu PC. Au fost scoşi de sub supraveghere copiii cu EP generalizată asociată cu PC forme uşoare (modificările EEG lipseau timp de 2 ani). Au prevalat crizele generalizate tonico-clonice (figura 1).

Modificările EEG de tip epileptic (vârfuri grupate, periodic generalizate, vârf-undă lentă şi spike-undă lentă) s-au întâlnit la 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) copii la vârsta de 3–24 luni. Între 24 şi 60 de luni, la o parte din copii (n=18) s-a stabilit remisiunea clinico-electrică a EP. Patternurile epileptiforme întâlnite în L_{GM} sunt prezentate în figura 2.

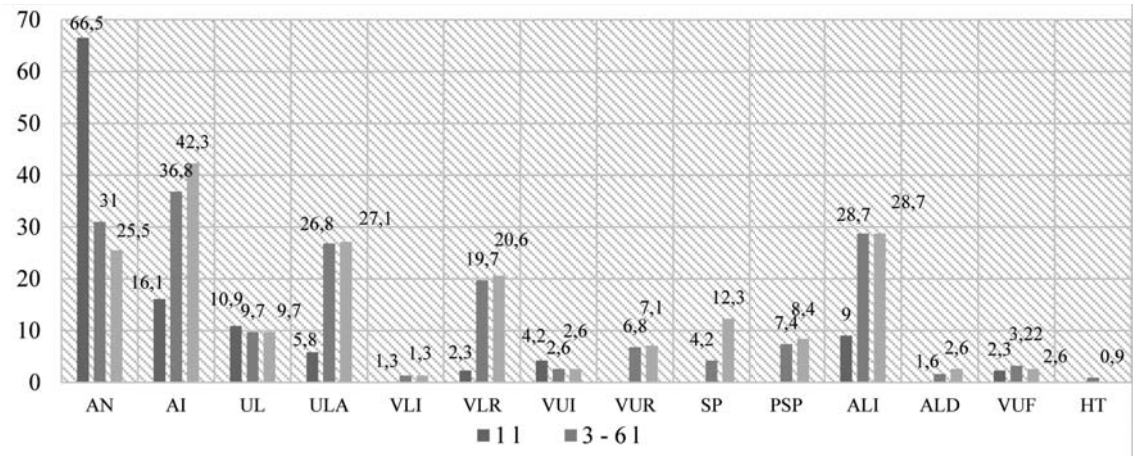
În L_{GS} majoritatea copiilor au prezentat modificări EEG exprimate prin diverse patternuri epileptiforme (figura 3).

Examenul imagistic prin RMN cerebrală, efectuat în rândul copiilor cu LCP, a permis identificarea modificărilor structurale la nivelul țesutului cerebral (figura 4).



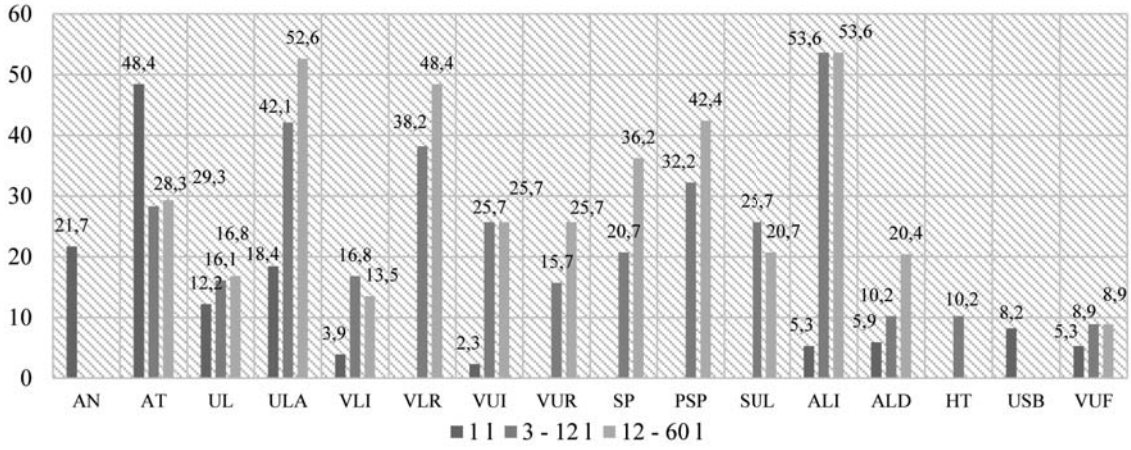
Notă: EPfPC – epilepsie fără PC, *EP+PC* – epilepsie cu PC, *GEN* – generalizate, *FGS* – focale generalizate secundar, *FC* – focale complexe, *POL* – polimorfe.

Fig. 1. Frecvența şi formele EP la 3–5 ani (n=1370, %)



Notă: l – lună, *AN* – aspect normal, *AI* – activitate iritativă, *UL* – unde lente, *ULA* – unde lente ascuțite, *VLI* – vârfuri (lente) izolate, *VLR* – vârfuri (lente) regrupate, *VUI* – vârf-unde izolate, *VUR* – vârf-unde regrupate, *SP* – spike-uri, *PSP* – polispike-uri, *ALI* – activitate lentă izolată, *ALD* – activitate lentă difuză, *VUF* – vârf-unde focale, *HT* – hipsaritmie tipică.

Fig. 2. Aspectul evolutiv al EEG la copiii din LGM (n=310, %)



Notă: AN – aspect normal, *AT* – aplatizarea traseului, *UL* – unde lente, *ULA* – unde lente ascuțite, *VLI* – vârfuri (lente) izolate, *VLR* – vârfuri (lente) regrupate, *VUI* – vârf-unde izolate, *VUR* – vârf-undă regrupată, *SP* – spike-uri, *PSP* – polispike-uri, *SUL* – spike-undă lentă, *ALI* – activitate lentă izolată, *ALD* – activitate lentă difuză, *HT* – hipsaritmie tipică, *USB* – unde tip „suppression burst", *VUF* – vârf-undă focală, *l* – lună.

Fig. 3. Aspecte EEG la copiii din L1C în evoluția vârstei (n=304, %)

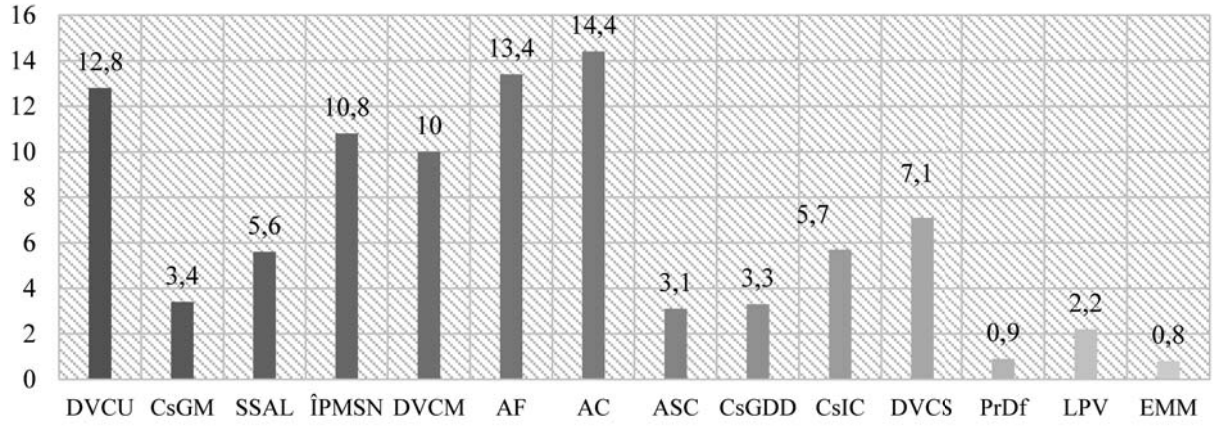
Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la 34 (3,3%; 95_{CI} 2,75-5,85) pacienți fără accese a permis suspectarea crizelor subtile, ceea ce a facilitat stabilirea diagnosticului. Traseele înregistrate: descărcări epileptiforme periodice generalizate – 21 (61,8%; 95_{CI} 53,47-70,13) cazuri; descărcări epileptiforme periodice lateralizate – 9 (26,5%; 95_{CI} 18,93-34,07); status epileptic electric în timpul somnului lent (ESES) – 4 (11,8%; 95_{CI} 6,27-17,33) cazuri.

Cercetarea nivelului FN (BDNF şi CNTF) în LCP (la 1–3 luni şi 12 luni) a permis aprecierea unor valori scăzute ale acestor FN la copiii cu risc crescut de dezvoltare a EP, comparativ cu copiii „practic sănătoşi", ex.: la 1-3 luni BDNF (1004,33; 95_{CI} 1002–1008 pg/mL) şi CNTF (8,1; 95_{CI} 7,4-8,6 pg/mL) (tabelul 3).

Tabelul 3.

Concentrațiile serice ale BDNF şi CNTF la 1-3 luni la copiii cu risc de EP (abs., %)

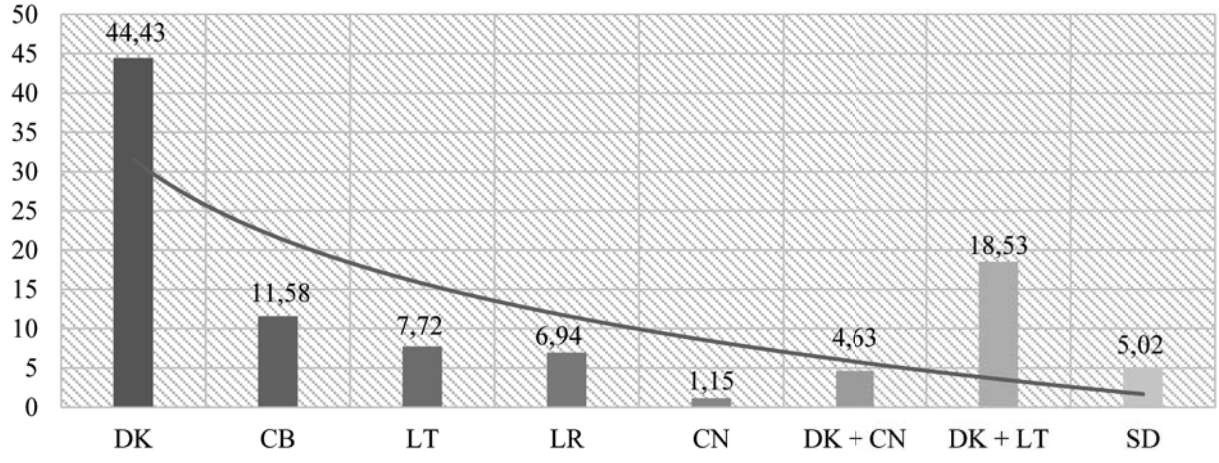
Lorul de studiu	Concentrații serice ale FN							
	BDNF (pg/mL)				CNTF (pg/mL)			
	Nivelul seric	95_{CI}	p	RR	Nivelul seric	95_{CI}	p	RR
L_{GM}	887,9	875,4-900,4	*p<0,001*	2,2	5,66	5,56-5,76	*p<0,001*	2,4
L_{GS}	760,4	750,4-770,4	*p<0,001*	>2,5	4,77	4,72-4,82	*p<0,001*	>2,5
L_{GS}	654	553-755	*p<0,001*	>2,5	4,2	3,55-3,89	*p<0,001*	>2,5



Notă: DVC – dilatarea ventriculelor cerebrale (*U* – uşoară, *M* – medie, *S* – severă), *CsGM* – chisturi gliotice minore, *SSAL* – spaţiul subarahnoidian lărgit, *ÎPMSN* – întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase, *AF* – atrofie frontală, *AC* – atrofie corticală, *ASC* – atrofie subcorticală, *CsGDD* – chisturi gliotice de diferite dimensiuni, *CsIC* – chisturi intracerebrale unilaterale, *PrDf* – porencefalie difuză, *LPV* – leucomalacie periventriculară, *EMM* – encefalomalacie multichistică.

Fig. 4. Tipurile modificărilor structurale cerebrale în LCP (n=1036, %)

Majoritatea crizelor epileptice au fost controlate cu DrAE, în funcţie de tipul crizei: valproat de sodiu (depakină) – în crizele generalizate, carbamazepină – în cele focale, lamotrigină sau topiramatul – generalizate, leviteracetam – focale, clonazepam – în crizele generalizate, combinaţiile depakină cu clonazepam sau depakină cu lamotrigină, sau Synacthen Depot, în caz de farmacorezistenţă. Cel mai indicat preparat a fost depakina şi combinaţia depakină + lamotrigină (figura 5).



Notă: DK – depakină, *CB* – carbamazepină, *LT* – lamotrigină, *LR* – leviteracetam, *CN* – clonazepam, *DK+CN* – depakină + clonazepam, *DK+LT* – depakină + lamotrigină, *SD* – Synacthen Depot.

Fig. 5. Tratamentul copiilor cu diverse forme de EP (n=259, %)

Discuţii. EP este cea mai răspândită afecţiune primară a creierului, care reprezintă o cauză de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvenţă mare la sugar şi copilul mic, iar depistarea epilepsiilor deseori prezintă dificultăţi, acestea făcându-se responsabile de declinul psihomotor. Recunoaşterea bolii se bazează pe definiţia operaţională (practică) a EP, formulată în anul 2014 de către o comisie de experţi din cadrul ILAE, conform căreia EP este o boală a creierului definită de oricare din următoarele condiţii: (1) Două crize neprovocate (sau reflexe) care apar cel puţin cu un interval > 24 h distanţă; (2) O criză neprovocată (sau reflexă) şi o probabilitate de crize similare pe viitor cu risc înalt de recurenţă (cel puţin 60%), după două convulsii neprovocate, care apar în următorii 10 ani; (3) Cel puţin 2 crize în cadrul epilepsiei reflexe. Prezenţa diagnosticului de sindrom epileptic [5, 6]. Cauzele acestei boli pot fi multiple, începând de la: (A) Genetice; (B) Structural-metabolice; (C) Necunoscute [7].

Astfel, EP simptomatice au fost redenumite *structurale* sau *structural-metabolice* (conform clasificării

moderne a ILAE) [5, 8], scopul fiind de a le putea separa de conceptul genetic, deoarece ambele sunt deseori inseparabile.

Prejudiciile creierului suportate în perioada perinatală plasează mulţi copii pe o traiectorie de dezvoltare structurală anormală, cu consecinţe funcţionale grave, printre care şi EP [9]. Există numeroase obstacole în calea studiului psihopatologic, clinic, de diagnostic şi de tratament la copiii cu EP şi alte tulburări neuropsihologice. Acestea includ următoarele aspecte: calendarul complex evolutiv în apariţia deficitelor specifice, lipsa definiţiilor consecinţelor unor leziuni cerebrale, utilizarea incorectă a rezultatelor variabile şi studii longitudinale pe eşantioane de dimensiuni modeste, cu utilizarea proiectelor de perspectivă [10].

Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP sunt următoarele: acurateţe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general şi cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) şi descrierea corectă a traseelor, explorări prin imagistică cerebrală şi studii neuropsihologice etc. [8, 11].

EP structurală este una dintre entităţile care se dezvoltă la copiii cu leziuni cerebrale [11, 12]. Poate asocia deseori retard mental şi frecvent debutează la o vârstă mică. Aceste tipuri de EP au debutat la copiii din L_{GM} şi L_{GS}.

Cea mai vulnerabilă vârstă pentru debutul EP este cea de sugar, ceea ce s-a constatat şi în studiul nostru. Această vârstă îşi are particularităţile sale predispozante pentru dezvoltarea crizelor (pragul convulsivant scăzut şi excesul de excitaţie). Este cunoscut faptul că în perioada de nou-născut, crizele epileptice pot preceda EP, se declanşează, apoi dispar, pentru a reapare la o vârstă mai mare [5, 8].

Din studiu se observă că vârsta de vârf de dezvoltare a crizelor este cea de 3–6 luni, când SNC se află în proces de mielinizare activă. Cu cât mai timpuriu debutează crizele, cu atât mai mare este riscul de dezvoltare a retardului mental.

Dificultatea diagnosticului la copiii cu retard mental este deseori cauzată de vizualizarea şi descrierea incorectă a evenimentelor epileptice de către aparţinători, copiii lor fiind deseori în stare de continuă „obnubilare" mentală (crize obscure).

Crizele subtile sau oculte au fost înregistrate pe traseele EEG. Astfel de crize pot fi depistate ocazional la bolnavii cu PC. Ele pot asocia handicapul sever, dar uneori pot deveni ele însele responsabile de handicapul în creştere. Crizele subtile reprezintă o problemă majoră, cu un risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, ca urmare a faptului că ele nu se manifestă prin crize motorii, însă se exprimă clinic prin status mental alterat şi tulburări comportamentale [13, 14]. Această stare este greu de diagnosticat la copii, deoarece schimbările de comportament şi de conştienţă nu pot fi la fel de uşor recunoscute ca la pacienţii adulţi.

EEG este unicul şi cel mai sigur test de apreciere a EP, care a facilitat stabilirea diagnosticului şi a tipului de criză epileptică, selectarea medicaţiei specifice, precum şi controlul eficienţei tratamentului.

EEG facilitează aprecierea modificărilor bioelectrice cerebrale şi elucidarea mecanismelor neurofiziologice ale EP [13, 15], reprezentând examenul de elecţie în diagnosticarea EP, care permite diferenţierea crizelor epileptice de cele neepileptice, totodată are valoare prognostică [16], reflectă activitatea electrică a creierului în diverse regiuni (cortex, structurile subcorticale şi tronculare) [17]. Într-un studiu recent se arată importanţa variabilităţii clinico-electroencefalografice şi se insistă asupra importanţei diagnosticării timpurii a copiilor cu EP şi encefalopatii epileptice [18].

Profilul anomaliilor neurofiziologice la copiii din studiul de faţă a fost variabil, caracterizând tipul acceselor. Anomaliile EEG întâlnite în LCP între 3 şi 24 de luni, exprimate prin activitate lentă izolată ($p<0,001$), activitate lentă difuză şi trasee dominate de vârfuri grupate periodic generalizate ($p>0,05$), denotă o frecvenţă redusă a activităţii bioelectrice cerebrale şi semnifică prezenţa pragului convulsivant scăzut, cu un risc crescut de dezvoltare în viitor a EP (r_{xy}=-0,42). Traseele dominate de vârf-undă lentă şi spike-undă lentă denotă activitate epileptiformă comună copiilor cu LCP. Astfel de copii trebuie să fie evaluaţi în dinamică prin probe clinico-neuropsihologice şi examene EEG.

Patternurile EEG, înregistrate interictal la copiii din L_{GS}, în special în epilepsiile generalizate, au fost exprimate prin modificări variabile, însumând aproximativ 9–11 tipuri de trasee (r_{xy}=-0,72). În această ordine de idei, am observat prezenţa descărcărilor generalizate (complexe vârf-undă lente) la debutul crizelor, astfel încât: crizele tonice s-au asociat cu activitate paroxistică rapidă, cele tonico-clonice – cu unde lente ascuţite, vârfuri (lente) regrupate şi spike-uri, cele atone – cu polispike-uri şi polivârfuri, cele mioclonice – cu polispike-uri, undă lentă şi spike-undă lentă. Traseele hipsaritmice au însoţit EEG interictal la copiii cu sindromul West, fiind reprezentate de hipsaritmia tipică şi cea modificată. Prezenţa traseelor de tip „suppression burst" ($p<0,001$) la vârsta de 1-3 luni în acest grup sugerează un prognostic neurologic nefavorabil.

Crizele subtile reprezintă o problemă clinică majoră în neurologia pediatrică, cu risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu se manifestă prin crize motorii, dar se exprimă clinic prin status mental alterat şi tulburări comportamentale [13, 19]. Înregistrările video-EEG indică prezenţa crizelor. Astfel de crize sunt responsabile de deficienţele cognitive, în special când debutează timpuriu şi nu sunt recunoscute.

În studiul nostru traseele EEG au corelat statistic semnificativ cu prezenţa EP (r_{xy} = 0,42). Traseul de

tip ESES, exprimat printr-un pattern EEG cu activitate epileptiformă permanentă, continuă, difuză de vârf-undă lentă în faza somnului lent, s-a dezvoltat în absența crizelor motorii şi s-a asociat cu regres în neurodezvoltare.

Examenul imagistic este important şi trebuie să devină unul de rutină la toți copiii cu LCP (în special, la vârsta de n.n. şi sugar), în vederea depistării modificărilor țesutului cerebral, ceea ce permite aprecierea etiologiei şi a prognosticului EP şi, de asemenea, sugerează provenienţa acceselor epileptice şi favorizează diagnosticarea cauzelor EP. Thayyil S. et al. relatează că estimarea precisă a rezultatelor neurodezvoltării în LCP este importantă pentru managementul clinic şi evaluarea terapiilor neuroprotectoare, iar RMN rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor neuropsihice după 1 lună [20].

Tablourile imagistice depistate au subsemnat modificările structurale ale ţesutului cerebral şi au corelat cu manifestările clinice ale EP. De exemplu, unul dintre modelele imagistice lezionale atestate la copiii născuți la termen cu LCP au fost dominate de leziuni cerebrale bilaterale sau asimetrice (chisturi intracerebrale), descrise anterior, care s-au întâlnit în EP generalizate. La copii cu convulsii polimorfe s-au depistat următoarele anomalii imagistice: atrofii corticale, frontale şi subcorticale, ventriculomegalii, cavități porencefalice, dilatarea spațiilor subarahnoidiene. Accesele focale s-au asociat cu următoarele modificări structurale: chisturi intracerebrale şi cavități porencefalice unilaterale. Am obținut corelații medii (r_{xy}=-0,53) între anomaliile RMN şi unele forme de EP controlate medicamentos, ceea ce denotă o evoluție relativ pozitivă a bolii, iar corelația cu EP farmacorezistente (r_{xy}=-0,72) reflectă un prognostic rezervat.

Mai multe studii reflectă importanţa FN în procesele de neurodezvoltare. Fujita K. et al. menționează că BDNF este important în supraviețuirea, întreținerea şi diferențierea ţesutului nervos, protejând creierul în condiții nefavorabile [21]. Astfel că, în caz de ischemie cerebrală, expresia normală a BDNF poate fi afectată [22]. Nivelul înalt al FN asigură regresul anomaliilor neurologice până la conservarea defectului morfologic, provocat de leziune [23]. Se menționează că în cadrul ischemiei cerebrale are loc afectarea neuromediatorilor, neuropeptidelor, citokinelor, factorilor trofici, hormonilor şi receptorilor lor, care în mod obişnuit funcționează într-un sistem unificat [23]. Faptul că în procesele ischemice se distrug proteinele condiționează un deficit al FN, argumentat de scăderea nivelului de ATP [24]. Luând în considerare rezultatele acestor studii şi ale studiului nostru, deficitul de FN se evidențiază în cadrul LCP, condiționând insuficiența asigurării trofice şi afectarea ţesutului cerebral cu consecințe la distanță.

De asemenea, unii autori leagă EP de polimorfismul genic al BDNF. Niveluri scăzute ale BDNF au fost apreciate la adulții cu EP [25]. Un alt studiu, realizat recent pe pacienți cu EP focală, a indicat o posibilă asociere cu genotipul C270T al genei BDNF la copiii cu EP posttraumatică. Se sugerează că alela T a genei BDNF influențează pro-BDNF, scăzând concentrația BDNF-matur, care reduce protecția neuronilor din mediul toxic, iar activitatea extracelulară a pro-BDNF poate contribui la dezvoltarea EP cronice [26].

Autorii unui studiu experimental pe modele de şobolani cu EP de lob temporal se pronunță că BDNF ar putea juca un rol critic în dezvoltarea EP. Studiul a stabilit o creştere a semnalizării BDNF/TrkB privind dezvoltarea progresivă a crizelor hipocampice şi a sugerat importanța cercetărilor viitoare pentru prevenirea mecanismelor epileptogenezei în populațiile de copii cu risc [27]. Studiile recente sugerează reglementarea BDNF pentru inhibarea epileptogenezei [28] şi inițierea studiilor de perspectivă pentru cercetarea influenței BDNF/TrkB în creierul normal, precum şi în cel epileptic [29].

Garcia N. et al. susțin că CNTF şi CNTFRα au efecte trofice şi de întreținere a mai multor tipuri de neuroni periferici şi centrali, dar şi a neurogliei şi a celulelor din afara sistemului nervos [30]. Alți autori sugerează necesitatea administrării preparatelor care conțin CNTF la toți pacienții cu leziuni cerebrale la etapele timpurii ale bolii [31].

Studiul realizat de noi a confirmat ipoteza că modificările trofice ale ţesutului cerebral sunt întreținute de deficitul FN, care persistă în LCP. Analizând expunerile autorilor referitoare la importanța FN (BDNF şi CNTF), sugerăm implicarea lui în procesele de neurodezvoltare, ameliorând funcțiile motorii şi cognitive.

Calcularea riscului bolii epileptice în cazul BDNF (RR=1,9, r_{xy}=-0,946) şi CNTF (RR=2,2, r_{xy}=-0,948) a sugerat un risc moderat de apariție a EP în L_{GM}. La copiii din L_{GS} valorile semnificativ scăzute ale FN sugerau un risc major de probleme neurologice şi EP severe: BDNF (RR=2,9, r_{xy}=-0,902) şi CNTF (RR=3,8, r_{xy}=-0,956). În evoluție, la vârsta de 12 luni valorile absolute semnificativ scăzute ale BDNF şi CNTF corelau cu anomaliile imagistice şi EEG. Valorile relative ale BDNF s-au majorat cu 25% la 12 luni comparativ cu 3 luni la pacienții cu EP, iar cele ale CNTF – cu 32%, ceea ce explică rolul intrinsec al acestor FN în procesele de neurodezvoltare, pe de o parte, şi pe de altă parte, implicarea lor în procesele de epileptogeneză şi în modelele epigenice de dezvoltare a epilepsiei.

S-a observat o corelație puternică între valorile scăzute ale FN: BDNF (r_{xy}=-0,59) şi CNTF (r_{xy}=-0,64) şi tulburările structurale ale creierului, ceea ce a permis înțelegerea unor laturi patogenetice ale EP.

Au fost determinate corelații între concentrațiile serice ale FN la 1–3 luni, modificările EEG şi riscul de dezvoltare a EP: în EP cu forme uşoare (rezolvate): BDNF – r_{xy}=-0,24 şi CNTF – r_{xy}=-0,22, indică o evoluție favorabilă a bolii; în EP cu forme medii: BDNF

– r_{xy}=-0,32, CNTF – r_{xy}=-0,39, indică necesitatea controlului medicamentos cu DrAE pe termen lung; iar în EP cu forme severe: BDNF – r_{xy}=-0,72, CNTF – r_{xy}=-0,74, datele sugerează dezvoltarea farmacorezistenței şi evoluție spre encefalopatii epileptice, cu tulburarea severă a proceselor neurofiziologice.

Nivelurile scăzute ale BDNF şi CNTF (obținute în cadrul studiului) la copiii cu LCP şi EP confirmă opiniile noastre despre implicarea acestora în procesele de neurodezvoltare. Cu cât nivelurile BDNF şi CNTF sunt mai scăzute, cu atât gradul de suferință al funcțiilor creierului este mai sever. Rezultatele obținute în studiu şi sinteza datelor din literatură confirmă faptul că BDNF şi CNTF reprezintă biomarkeri importanți în aprecierea gradului de suferință al SNC şi celui de neurodezvoltare. Variații mari ale concentrațiilor FN au fost observate şi la pacienții cu EP în evoluția creşterii, ceea ce argumentează intensitatea crescută a proceselor neuroplastice la ei şi implicarea lor în procesele de epileptogeneză.

Unii autori susțin că administrarea CNTF-colagen într-un model experimental pe culturi de celule promovează supraviețuirea, migrația, proliferarea şi diferențierea celulelor neuronale stem/precursoare după prejudiciul SNC. Acest sistem poate fi folosit pentru a spori micromediul în zona lezată a SNC [32]. Studiile de viitor urmează să aprecieze efectele CNTF, în special asupra pacienților cu PC şi EP. Se sugerează administrarea CNTF cu scop de profilaxie a crizelor epileptice [33].

Luând în considerare mecanismele de acțiune ale BDNF şi CNTF şi concentrațiile serice scăzute la bolnavii cu LCP şi EP, sugerăm necesitatea administrării acestor FN în etapele inițiale ale bolii. Probabil că creşterea semnificativă a valorilor BDNF şi CNTF la bolnavii cu EP indică rolul lor reglator şi neuroprotector în această boală, pe de o parte, iar pe de alta, necesitatea inițierii preparatelor cu efecte de reglare a proceselor autoimune în această maladie.

Împărtăşim opiniile mai multor cercetători, precum că BDNF şi CNTF întrețin maturizarea celulelor nervoase, protejează neuronii corticali de destrucție, de asemenea ameliorează neuroplasticitatea şi abilitățile de neurodezvoltare. Copiii care au suportat leziuni cerebrale de grad uşor sau mediu au un suport neurotrofic scăzut, de aceea necesită corecție cu preparate neuroprotectoare, începând cu vârstele mici.

Concluzii:

1. Epilepsiile structurale se întâlnesc frecvent printre copiii cu leziuni cerebrale perinatale (23,3%) de grad moderat (21,3%) şi ever (57,6%), sunt comune copiilor cu paralizie cerebrală şi condiționează declinul neuropsihic.

2. Epilepsiile generalizate prevalează ca frecvență (80,1%), comparativ cu cele focale (19,9%) la sugarii cu leziuni cerebrale perinatale, vârsta de sugar fiind decisivă în debutul epilepsiilor structurale (97,1%).

3. Examenul imagistic, ca şi cel electroencefalografic, este oportun în cadrul leziunilor cerebrale, în vederea confirmării anomaliilor structurale şi celor neurofuncționale, ceea ce permite aprecierea etiologiei, managementului de diagnostic, conduitei terapeutice şi a prognosticului epilepsiilor.

4. Corelațiile statistice directe dintre nivelurile serice ale BDNF şi CNTF (la 3 luni, r_{xy}=0,939, şi la 12 luni, r_{xy}=0,844) notifică valoarea lor ca biomarkeri importanți ai neurodezvoltării, precum şi ai gradului de suferință neuronală. Severitatea epilepsiei depinde, în mare parte, de concentrațiile semnificativ scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF şi CNTF).

5. Legărurile indirecte puternice între modificările imagistice cerebrale, cele neurofiziologice şi valorile absolute scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF şi CNTF), denotă probabilitatea dezvoltării epilepsiei la copiii cu leziuni cerebrale perinatale şi evocă necesitatea administrării terapiilor preventive neuroprotectoare în etape timpurii ale bolii.

Bibliografie.

1. Groppa S, Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chişinău, 2005, 42 p.

2. Knezevic-Pojancev M. Greşeli de diagnostic şi terapie în epileptologia copilului. În: Rev Neurologie şi Psihiatrie a copilului şi adolescentului din România, 2011, 14(4): 27-37.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137: 119–129.

4. Boyd RN, Jordan R, Pareezer L et. al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: BMC Neurology, 2013, 13: 57.

5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: Epilepsia, 2014, 55(4): 475–482.

6. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. In: Epilepsia, 2016, 1–8. doi: 10.1002/epi4.5

7. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. In: J Epilepsia, 2011, 52(6):1058–1062.

8. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. Neural Plast, 2016, 2016: 4901014. doi: 10.1155/2016/4901014.

9. Kirton A, deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, 44(11): 3265-3271.

10. Ricci D, Mercuri E, Barnett A et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with

perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: Stroke, 2008, 39(2): 403–410.

11. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: Артсервис. 2011. 680 с.

12. Knezevic-Pojancev M, Mikov A. Epilepsia la copiii cu paralizie cerebrală. În: Rev Neurologie şi Psihiatrie a copilului şi adolescentului din România, 2010, 13(3): 103-109.

13. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. In: Epilepsia, 2007, 48(8): 39–41.

14. Гузева ВИ. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство. 2007. 568 с.

15. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. In: Pediatrics, 2010, 125(2): 358-366.

16. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: Pediatr. Neonatal, 2015, 56(5): 307-316.

17. Niedermeyer E, Lopes D, Silva F. Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005.

18. Micheu CI. Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil. In: Rev. Neurologie şi Psihiatrie a Copilului şi Adolescentului din România, 2014, 17(2): 27-36.

19. Brophy GM, Bell R, Claassen J et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: Neurocrit Care. 2012, 17(1): 3-23.

20. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers for predicting neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy: a meta-analysis. In: Pediatrics, 2010, 125(2): 382-395.

21. Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. In: Placenta, 2011, 32(10): 737–744.

22. Mureşanu D. Factorii neurotrofici. Bucureşti: Libripress, 2002, 85-113, 131-151, 163-168, 223-299.

23. Gusev E, Skvortsova VI. Secondary Neuroprotection. In: Brain Ischemia, 2003, 285-351.

24. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. In: Pediatr. Int., 2011, 53(4): 454-462.

25. LaFrance WC, Leaver JK, Stopa EG et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. In: Neurology, 2010, 75(14): 1285–1291.

26. Unalp A, Bora E, Cankaya T et al. Lack of Association of Childhood Partial Epilepsy with Brain Derived Neurotrophic Factor Gene. In: Scientific World J., 2014, 55(4): 475-482.

27. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. În: Neurobiology of Disease, 2011, 42(1): 35–47.

28. Landweer S. Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report. In. Epilept., 2008, 25: 35-42.

29. Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor and Epilepsy – A Missing Link? In: Epilepsy Curr., 2005, 5(3): 83–88.

30. Garcia N, Santafe´ MM, Toma`s M et al. Exogenous ciliary neurotrophic factor (CNTF) reduces synaptic depression during repetitive stimulation. In: J. Peripheral Nerv. System, 2012, 17(3): 312–323.

31. Hadjiu E, Hadjiu S, Revenco N, Calcîi C, Iliciuc I. The role of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the treatment of specific developmental motor disorders in infant. In: Europ. J. Neurology, 2014, 21(Issue Supplement s1 PP3036): 557.

32. Yang Z, Qiao H, Li X. Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior. In: Sci. China Life Sci., 2010, 53: 504-510.

33. Bechstein M, Häussler U, Neef M et al. CNTF-mediated preactivation of astrocytes attenuates neuronal damage and epileptiform activity in experimental epilepsy. In: Exp. Neurol., 2012, 236(1): 141-150.

© Tatiana Raba

Tatiana Raba

SINDROMUL HEPATORENAL LA COPII: PROBLEME DIAGNOSTICE ŞI TERAPEUTICE

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" (rector – acad. AŞM Ion Ababii)

Summary

PEDIATRIC HEPATORENAL SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a functional, reversible form of acute kidney injury in patients with acute or chronic severe liver disease in the absence of any other identifiable causes of renal pathology. The condition is characterized by peripheral vasodilation with subsequent profound intrarenal vasoconstriction, resulting in decreased glomerular filtration. Renal vasoconstriction starts early in patients with liver disease, even before renal dysfunction is clinically evident. Hepatorenal syndrome is an exclusion diagnosis. Two types of HRS are described. Type 1 HRS is mainly associated with acute liver failure. It is characterized by rapid deterioration of renal function that usually occurs within 2 weeks, with an increase in serum creatinine and a substantial decrease in the glomerular filtration rate (GFR). Hyponatremia and other electrolyte abnormalities are common findings. Type 2 HRS has a more insidious onset and is characterized by a steady and progressive decline in the renal function over weeks and sometimes months, as well as recurrent, diuretic-resistant ascites. It generally occurs more often in patients with hepatic dysfunction less severe than that observed in type 1. Both type 1 and type 2 HRS are associated with a poor prognosis. Terlipressin, a vasopressin analogue, and albuminum 10% is the agent of choice for HRS therapy for children aimed at the promotion of intrahospital survival for the subsequent referral to liver transplantation.

Резюме

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гепаторенальный синдром (ГРС) это функциональная острая почечная недостаточность, которая развивается как осложнение острого или хронического декомпенсированного заболевания печени, на фоне существующей печеночной недостаточности. Механизм развития ГРС включает уменьшение кровотока в почечных клубочках в следствии вазоконстрикции сосудов почек, при увеличении кровотока в портальной системе, уменьшении объема циркулирующей крови и установление артериальной гипотонии. Описаны два клинических типа ГРС 1 и 2. Диагноз ГРС устанавливается методом исключения, а дифференциальный диагноз предполагает исключение паренхиматозных и констриктивных заболеваний почек. Предотвращение ГРС состоит в тщательном мониторинге жизненно важных показателей, снижении дозы или отмене диуретиков у пациента с печеночной недостаточностью. Препаратом выбора для лечения ГРС у детей является терлипрессин, системный вазоконстриктор, в сочетании с внутривенным введением альбумина 10%, которые позволяют продлить выживаемость пациентов. В случае отсутствия терапевтического эффекта, с целью повышения внутригоспитальной выживаемости, дети с декомпенсированным заболеванием печени и ГРС по жизненным показаниям направляются на трансплантацию печени.

Introducere. Sindromul hepatorenal (SHR) este o complicaţie comună a bolii sau cirozei hepatice decompensate, caracterizată prin insuficienţă renală acută (AKI–Acute Kidney Injury) şi tulburări majore circulatorii renale dezvoltate prin mecanism de vasoconstricţie intensă, însoţită de scăderea fluxului sangvin renal şi a ratei de filtrare glomerulară [1,3]. Cauzele cele mai frecvente ale SHR la copii sunt hepatitele virale acute (50%), ciroza biliară în urma atreziei căilor biliare, maladia Wilson, hepatita autoimună, maladiile hepatice limfo-proliferative, cu o incidenţă în jur de 20% în ciroza hepatică decompensată [1,4]. Criteriile de diagnostic ale SHR au fost stabilite de International Club of Ascites (1996) şi revizuite în 2015 [1,5]. Conform ICA-AKI, sindromul hepatorenal include următoarele criterii: prezenţa bolii hepatice acute sau a cirozei hepatice cu insuficienţă hepatică severă şi hipertensiune portală; rată scăzută a filtratului glomerular cu creatinină serică >133 mmol (sau >1,5 mg/dl); diminuarea Na urinar sub 10 mEq/l; lipsa răspunsului terapeutic susţinut după anularea diureticelor; proteinurie < 0,5 g/zi, microhematurie sub 50 celule/câmp, absenţa semnelor de afectare renală ecografic şi rinichi normali structural în I parte a evoluţiei maladiei [3,6,10]. SHR se deosebeşte de insuficienţa acută prerenală prin faptul că aceasta apare concomitent

cu insuficiența hepatică acută [2,4,9]. Subaprecierea semnelor clinico-paraclinice şi lipsa controlului terapeutic duce la dezvoltarea necrozei tubulare renale acute în a II-a parte a maladiei, iar diagnosticul diferențial devenind dificil [3,8,11].

Mecanismele patogenetice în SHR la copii includ instalarea în lanț a tulburărilor severe prin vasodilatație splanhnică, reducere a volumului sangvin arterial periferic, diminuare a debitului cardiac, vasoconstricție vasculară sistemică de rezistență în circulația renală şi cerebrală, activarea sistemului angiotensină-aldosteron şi a sistemului nervos simpatico-renal [3,5,12]. Ca rezultat al acestor tulburări are loc eliberarea crescută de vasopresină (hormon antidiuretic), hiperproducția de prostaglandine, endotelină I-II, leucotreine cu progresarea ischemiei vasculare renale şi instalarea sindromului hepatorenal [1,4,10].

Există 2 tipuri evolutive de SHR [1,3,4]. Tipul 1 se caracterizează prin insuficiență renală spontană şi rapid progresivă, manifestată prin creatinina serică > 2,5 mg/dl şi clearance-ul creatininei la mai puțin de 20 ml/min, hipotensiune arterială, hiponatriemie şi alte tulburări electrolitice comune [6,8]. Prognosticul SHR tip 1 este sever, cu o rată de mortalitate peste 50% timp de 2 săptămâni de la debut şi 90% timp de 3 luni, prin progresarea semnelor clinice de insuficiență hepatică şi renală sau hemoragii din varicele esofagiene [1,3,4,11]. SHR de tip 2 apare la pacienții cu ascită refractară la terapia cu diuretice, cu dezvoltarea lentă a insuficienței renale acute în câteva luni şi manifestări clinico-paraclinice moderate cu creatinină serică 1,25-2,5 mg/dl sau 113-226 mmol/l, cu un prognostic rezervat, similar SHR tip 1 într-o perioadă de 4-6 luni, cu risc major de deces în lipsa transplantului hepatic [1,3,8,11].

Incidența SHR la copii în plan global nu este cunoscută, fiind raportate date pe un număr mic de pacienți [5,7,13]. La adulți probabilitatea SHR în ciroza hepatică este de 18-20% la 1 an de la confirmare şi 11,4 - 38-40% – la o durată mai mare de 5 ani de evoluție a bolii decompensate cu ascită [1,3,4]. Printre factorii predispozanți în SHR sunt: infecția bacteriană (57%), hemoragia digestivă (36%), paracenteza curativă cu eliberarea voluminoasă a lichidului ascitic (7%), administrarea de antiinflamatori nonsteroizi şi a dozelor majorate de diuretice [3,4,6]. Drept factori de risc în dezvoltarea SHR la copii sunt: atrezia căilor biliare, hepatitele virale B şi C acute sau cronice (50%), hepatitele toxice medicamentoase prin supradozare de aminoacetofen, maladia Wilson cu insuficiență acută sau cronică hepatică, tumorile maligne hepatice, hepatita autoimună [2,3,5,7]. Este important ca SHR să nu fie confundat cu sindromul pseudohepatorenal pentru care este caracteristică instalarea simultană a IHA şi IRA [2,4,9].

Manifestările clinice ale SHR la copii nu sunt specifice şi includ prezența supraoboselii, asteniei, disgeuziei (modificarea senzațiilor gustative), icterului, ascitei, rețelei venoase vasculare dilatată abdominal, semnelor de coagulopatie, hemoragiei digestive superioare sau inferioare, oliguriei, edemelor periferice [4,12,13]. Confirmarea diagnosticului se va face în conformitate cu criteriile noi revăzute, prin excluderea altor factori de insuficiență renală, în lipsa nefropatiei obstructive, maladiilor parenchimatoase renale preexistente şi a modificărilor structurale în rinichi confirmate prin biopsie renală [2,3,10].

Principiile terapiei conservatoare în SHR au fost recent reactualizate şi prevăd următoarele: revederea terapiei cu diuretice (diminuarea dozelor sau anularea lor), administrarea vasoconstrictorilor (terlipresina, sandostatina sau octreotidul) în combinație cu midodrina şi expansiunea volumului plasmatic cu plasmă şi albumină 10% [3,5,7,13]. Managementul terapeutic al SHR include administrarea concomitentă a pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei sau al peritonitei spontane bacteriene (cefalosporine generația III, ciprofloxacine etc); corecția sindromală a coagulopatiei şi tulburărilor electrolitice, iar în ascita refractară se recomandă efectuarea paracentezei şi monitorizarea efectelor adverse ale terapiei vasoconstrictoare [3,5,7,13]. La prezența semnelor de hipertensiune portală cu varice esofagiene se recomandă tratamentul chirurgical [5,7,8]. Administrarea dopaminei (simpatomimetic), a N–acetilcisteinei (antioxidant) sau a tolvaptanului în hiponatriemie poate creşte rata de supraviețuire a bolnavilor cu SHR [1,3,4,8]. Drept tratament opțional poate fi utilizată hemodializa, terapia continua de substituție renală, dializa extracorporală hepatică cu utilizarea albuminei prin intermediul sistemului MARS [1,3,4]. Cu scop de decompresie a circulației splanhnice şi diminuare a creatininei serice poate fi utilizată metoda alternativă de şuntare intrahepatică transjugulară portosistemică (TIPS) [1,3,4,11].

Prognosticul ambelor tipuri de SHR la copii este rezervat, iar diagnosticul diferențial cu necroza tubulară acută în caz de evoluție progresivă este dificil [4]. Diagnosticul SHR se va efectua prin excludere, iar evoluția necontrolată terapeutic a maladiei hepatice duce la necroza tubulară acută şi agravarea progresivă a semnelor de insuficiență hepatică şi renală [1,3,4,10]. Rata răspunsului la tratamentul conservator este de până la 60% în SHR tip 1 şi de 80% în SHR tip 2 [1,3,4]. În cazul absenței efectului terapeutic conservator la pacienții fără contraindicații şi al determinării scorului MELD mai mare de 36 de puncte cea mai efectivă opțiune de tratament radical este transplantul hepatic ortotopic [3,6,7].

Scopul studiului. Prezentarea viziunii contemporane actualizate privind diagnosticul sindromului hepatorenal la copii şi a rezultatelor cercetării din practica medicală proprie privind ponderea, cauzele,

manifestările clinico-paraclinice, problemele diagnostice şi de management terapeutic la copiii cu patologie severă hepatică, spitalizaţi în ultimii 5 ani în subdiviziunea hepatologie pediatrică a Clinicii "Em. Coţaga", Institutul Mamei şi Copilului.

Material şi metode de investigaţie. În perioada anilor 2010–2015, dintr–un număr de 88 de pacienţi cu vârsta între 3 luni şi 18 ani spitalizaţi pentru boală hepatică decompensată (lotul de studiu) au fost selectaţi 11 copii la care a fost diagnosticat sindromul hepatorenal. Diagnosticul de bază şi sindromul hepatorenal au fost confirmate în baza datelor clinico-paraclinice complexe obţinute prin examenul clinic, biochimic cu aprecierea funcţiilor hepatice de bază, prin determinarea creatininei serice, a ratei de filtrare glomerulară (RFG), Na seric; cercetarea imunologică cu determinarea marcherilor virusurilor hepatice B, C, CMV, herpetice, autoimmune, a Cu seric şi în urina de 24 de ore, ceruloplasminei, prezenţei proteinuriei şi a hematuriei. În 4 cazuri ciroza hepatică a fost confirmată prin biopsie hepatică şi examinare morfohistologică a ţesutului ficatului, prelevat până la instalarea SHR, în cadrul laboratorului morfo-histologic al Institutului Mamei şi Copilului (şef laborator dr.şt. med., Petrovici V.). În 3 cazuri activitatea histologică şi gradul de fibroză hepatică au fost determinate post–mortem, iar la un pacient – prin elastografie (FibroScan 502, la aparatul Echosens, Franţa). Etiologia virală şi gradul de viremie în afecţiunile virale B, C cronice a fost confirmate prin determinarea în sânge a ADN VHB, ARN VHD, ARN VHC şi genotipului VHC sau a ARN CMV (prin metoda PCR Real Time, Centrul Republican de Diagnostică Medicală), iar la un pacient a fost apreciată în sânge alfa-antitripsina. La fiecare pacient a fost efectuată ecografia abdominală, iar la indicaţii clinice – tomografia computerizată abdominală fără contrast. Diagnosticul SHR a fost stabilit în baza criteriilor International Club of Ascites (2015), Societăţii Europene de Studii pe Ficat (EASL, 2010) [3]. În scop de diagnostic diferenţial la fiecare pacient au fost excluse hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentoasă, sepsisul, glomerulonefrita şi alte boli parenchimatoase renale preexistente.

Rezultatele investigaţiilor. Structura etiologică a bolii hepatice decompensate la cei 88 de copii incluşi în studiul nostru a fost următoarea (fig.1): ciroză hepatică virală B, D şi C decompensată – 15 (17%) copii, ciroză hepatică metabolică – 16 (18%), ciroză hepatică criptogenă – 45 (51%), atrezia căilor biliare extrahepatice – 3 (4%), colangită sclerozantă – 1 (1%), ciroză biliară primară – 1(1%), hepatită toxică medicamentoasă – 4 (5%), infecţie congenitală generalizată cu CMV – 1 (1%), deficit de alfa-antitripsină – 1 (1%), maladia Wilson – 1 (1%).

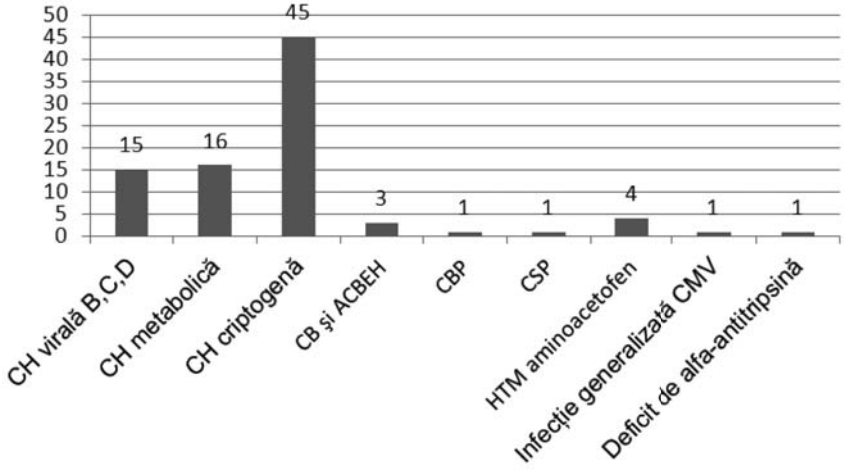


Figura 1. Structura etiologică a maladiilor hepatice la copiii (abs) incluşi în studiu

Prezenţa SHR a fost constatată în 12,5% (11) cazuri: atrezia căilor biliare extrahepatică – la 3 copii, agenezia vezicii biliare asociată cu HVC acută cu genotip 1b şi viremie înaltă VHC > 600 000 ui/ml – 1, ciroză biliară primară – 1, hepatită toxică medicamentoasă – 3, maladia Wilson – 1, infecţie generalizată cu CMV şi sepsis fără şoc – 2.

În toate 11 cazuri SHR a fost confirmat prin dezvoltarea insuficienţei renale acute după instalarea insuficienţei hepatice acute sau cronice. Manifestările clinico-paraclinice ale SHR s-au caracterizat prin oligurie sub 200–500 ml/24 ore, azotemie progresivă cu creatinina serică peste 133 mmol/l, hipotensiune arterială, diminuarea ratei de filtrare glomerulară sub 20–40 ml/min, hiponatriemie, rezistenţă la terapia cu diuretice. La 9 pacienţi a fost confirmat SHR de tip 2, iar la 2 – SHR de tip 1.

Tratamentul SHR la pacienţii incluşi în studiu a fost unul sindromal, cu spitalizare în subdiviziune specializată de terapie intensivă şi reanimare, cu administrarea remediilor medicamentoase conform recomandărilor protocoalelor naţionale şi internaţionale prevăzute de International Club of Ascites (2015), cu administrarea simpaticomimeticului dopamină,

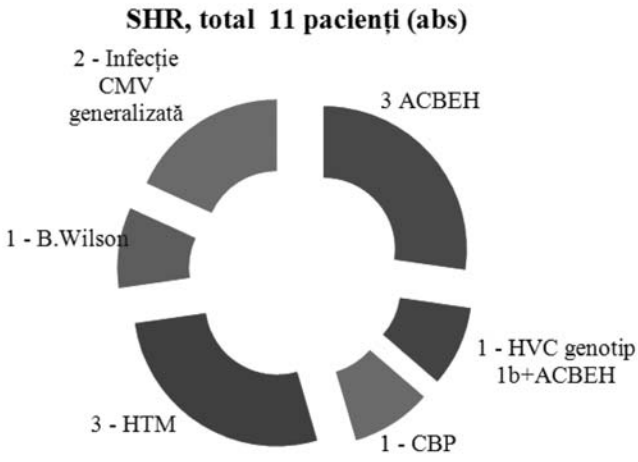


Figura 2. Structura etiologică a SHR dezvoltat la copiii cu maladii hepatice severe.

N–acetilcisteinei în hepatita toxică medicamentoasă indusă de supradozarea de aminoacetofen ca antidot, efectuarea plasmaferezei (4), expansiunea volumului plasmatic cu plasmă şi albumină 10%. Concomitent managementul terapeutic al SHR a inclus administrarea pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, a antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei şi a peritonitei spontane bacteriene cu cefalosporine de generaţiile III şi IV, terapia simptomatică cu corecţia coagulopatiei, a sindromului ascitic cu diminuarea dozelor sau anularea diureticelor, iar în 2 cazuri de ascită refractară a fost efectuată paracenteza. Pentru profilaxia hemoragiilor digestive superioare şi a complicaţiilor severe pancreatice la un pacient cu vârsta de 16 ani a fost administrat octreotid, iar terlipresina nu a fost utilizată în tratament din motivele vârstei pacienţilor.

Avansarea manifestărilor clinico-paraclinice ale sindromului hepatorenal şi eficienţa neînsemnată a terapiei intensive efectuate s-a soldat cu decesul în 7 (58%) cazuri. În 3 cazuri de atrezie congenitală a căilor biliare şi ciroză hepatică biliară secundară a fost realizată ca prima etapă intervenţia Kassai şi, ca a doua etapă, transplantul hepatic de la donatori vii (mama – 1, mătuşa pe linie maternală – 2) în Clinica Universitară Saint Luc, Bruxelles, Belgia (2) şi în o.Moscova, Rusia (1). Suportul financiar al procedurii de transplant hepatic în aceste 3 cazuri a fost realizat de către familiile pacienţilor, structurile neguvernamentale şi ale societăţii civile în comun cu Ministerul Sănătăţii. Toţi trei pacienţi actualmente au o durată de supravieţuire postransplant de 2 şi 3 ani, fiind supravegheaţi în cadrul Agenţiei Naţionale de Transplant din Republica Moldova şi de echipele de specialişti pediatri hepatologi, chirurgi-pediatri, transplantologi din ţară şi de peste hotare. Într-un caz de hepatită toxică la care au fost depistate tulburări ale metabolismului Cu, specifice maladiei Wilson, a fost obţinută recuperarea parţială a funcţiilor hepatice şi totală a celor renale pe fundalul terapiei complexe cu cuprenil. Actualmente pacientul se află în perioada de recuperare parţială, fiind inclus în lista de aşteptare pentru transplantul hepatic.

Discuţii. Sindromul hepatorenal la copiii incluşi în studiul de faţă s-a dovedit a fi o nefropatie vasomotorie funcţională gravă, fiind o complicaţie cu risc vital în afecţiunile hepatice severe ce evoluează cu insuficienţă hepatică acută sau cronică şi hipertensiune portală. Diagnosticul SHR la copii este unul dificil pentru medicul practician şi se va efectua prin diagnostic diferenţial şi excludere a afecţiunilor renale parenchimatoase, deoarece nu are marcheri de laborator specifici bolii. Rezultatele studiului nostru arată că cele mai frecvente cauze ale SHR la copii au fost ciroza hepatică biliară dezvoltată pe fundalul atreziei congenitale a căilor biliare extrahepatice (27%), hepatita toxică medicamentoasă (27%), infecţia congenitală generalizată cu citomegalovirus (18%) şi, mai rar, în câte un caz – hepatita virală C cronică genotip 1b asociată cu agenezia vezicii biliare, ciroza biliară primară şi maladia Wilson. La copiii incluşi în studiu a fost mai frecvent diagnosticat SHR de tip 2, care în lipsa transplantului hepatic a evoluat nefavorabil în 58% de cazuri.

Riscul apariţiei SHR la pacienţii cu boală severă hepatică şi insuficienţă hepatică acută sau cronică poate fi prevenit printr-un management diagnostic şi terapeutic efectiv şi timpuriu, cu identificarea rapidă a cauzei, posibilei complicaţii bacteriene şi administrarea terapiei antibacteriene adecvate. În scopul prevenirii apariţiei SHR şi reducerii suplimentare a volumului sangvin circulant se recomandă expansiunea plasmatică cu sol. albumină 10–20% în doză unică 0,5–1 g/kg/zi, dar nu mai mult de 100 ml/zi cu o viteză de 40 picături/min timp de 2–3 zile sub controlul electroliţilor plasmatici. În cazul necesităţii efectuării paracentezei la copilul ascitic lichidul se va elibera lent şi în volum mic, cu administrarea endovenoasă a albuminei umane şi a lichidelor.

Administrarea diureticelor la copiii cu afecţiuni hepatice severe necesită ajustarea dozelor individual cu monitorizarea efectului aşteptat, iar apariţia ascitei refractare şi în cazul ineficienţei terapiei pe fundalul aportului crescut de sodiu se va suspecta posibila instalare a sindromului hepatorenal. În imaginile de mai jos sunt prezentate aspectele macro- şi microscopice ale ficatului la o pacientă cu vârsta de 15 ani diagnosticată primar cu CBP (figura 3).

În figura 3 sunt prezentate aspectul macroscopic (imaginea din dreapta) şi modificările histologice (imaginea din stânga) ale ficatului cu multiple acumulări lipidice, prezenţa pseudolobulilor hepatici, a distrofiei grăsoase şi punţilor de ţesut conjunctiv în spaţiile inter- şi intralobulare la o pacientă în vârstă de 15 ani cu ciroză hepatica biliară primară, depistată cu

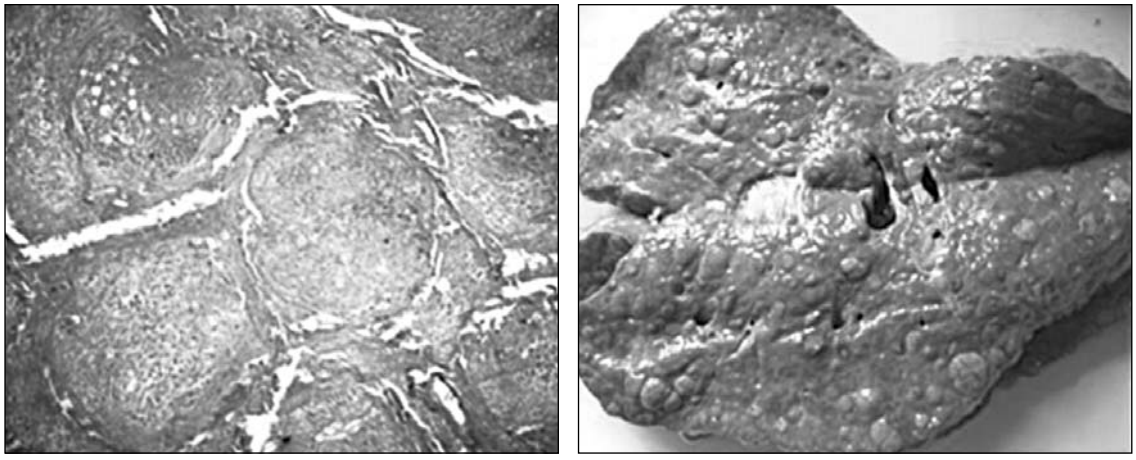


Figura 3. Structura micro- şi macroscopică a ficatului la o pacientă cu ciroză biliară complicată cu SHR tip 2, soldată cu deces timp de 4 luni de la confirmarea primară a maladiei: punţi de ţesut conjunctiv în aria lobulilor hepatici cu neoformare a pseudolobulilor, aspect monolobular în pseudolobulaţia cirotică a ficatului, distrofie grăsoasă focară (stânga); aspect macroscopic al ficatului cirotic cu multiple acumulări lipidice (dreapta

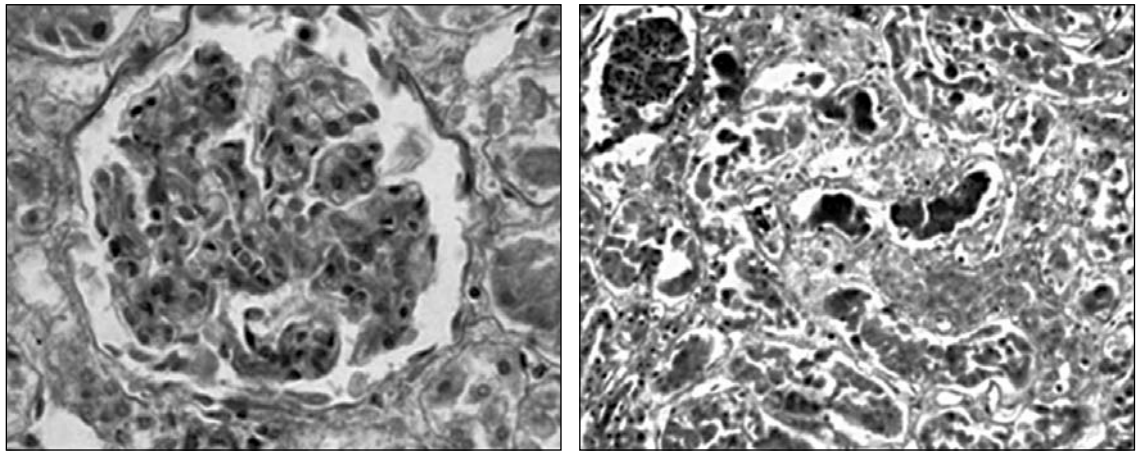


Figura 4. Aspectul histologic (post-mortem) a glomerulului renal în SHR la o pacientă de 15 ani, cu CBP, decedată peste 4 luni: glomerul cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroşarea nesemnificativă a membranelor (stânga); sedimentarea pigmenţilor biliari în nefroteliu, necroză focară, cilindri pigmentaţi în lumenul tubilor (dreapta)

4 luni până la deces. Aspectul histologic al sistemului glomerular renal la această pacientă (post-mortem) a constatat glomeruli cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroşarea nesemnificativă a membranelor glomerulare, sedimentarea pigmenţilor biliari în nefroteliu, neroză focară, cilindri pigmentaţi în lumenul tubilor renali (figura 4).

Ţinând cont de faptul că evoluţia SHR este progresivă, cu avansare rapidă a semnelor de insuficienţă hepatică şi renală, efectuarea biopsiei hepatice sau renale în viaţă la aceşti pacienţi nu este posibilă. Diagnosticul SHR se bazează pe datele anamnestice, clinice, paraclinice şi pe diagnosticul diferenţial. În practica medicală cotidiană o mare parte dintre pacienţi care dezvoltă SHR nu reuşesc să supravieţuiască până la transplant hepatic. Cercetările randomizate de ultimă oră recomandă administrarea vasoconstrictorilor sistemici aşa ca terlipresina în doze de 1-2 mg intravenos la 4–8 ore timp de 2–5 zile până la diminuarea creatininei serice sub 130 mmol/l, la pacienţii cu masa corporală sub 50 kg, în combinaţie cu albumina umană. Dacă timp de 3 zile nu este obţinut efectul de diminuare a creatininei serice, tratamentul cu terlipresină se va întrerupe. Utilizarea acestei scheme creşte rata de supravieţuire a pacientului cu SHR în primele 2 săptămâni şi posibilitatea de realizare a transplantului hepatic. Drept remedii medicamentoase prioritare în SHR pot fi considerate şi dopamina sub contolul tensiunii arteriale, iar în unele cazuri – analogii somatostatinei (octreotid, 50 mg în bolus i.v. apoi în perfuzie 25–50 mg/oră, 1–5 zile) şi agoniştilor alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) concomitent cu albumina umană. Transplantul hepatic rămâne a fi standardul de aur în tratamentul SHR la copii, având drept scop majorarea ratei de supravieţuire spitalicească.

Concluzii.

1. Sindromul hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice decompensate este o complicație severă a maladiei de bază, dificilă în diagnostic şi tratament pentru medicul practician.

2. Prevenirea sindromului hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice severe şi insuficiență hepatică acută sau cronică poate fi realizată prin aplicarea unui managment corect şi timpuriu, cu monitorizarea dinamică a funcțiilor hepatice şi renale de importanță vitală, profilaxia infecției bacteriene, evitarea remediilor nefrotoxice, optimizarea tensiunii arteriale, utilizarea dozelor mici de diuretice şi anularea lor sau diminuarea dozelor la obținerea rezultatului terapeutic.

3. Managementul conservator al SHR la copii include administrarea vasoconstrictorilor sistemici (terlipresina) sau de acțiune directă (dopamina) pe un termen scurt, a analogilor somatostatinei (octreotid) în combinare cu expansiunea plasmatică cu albumina 10%, care vor creşte rata de supraviețuire a pacienților în primele 2 săptămâni.

4. În SHR la copiii cu afecțiuni hepatice severe cea mai efectivă metodă de prevenire a mortalității este transplantul hepatic efectuat în indicații vitale, care poate asigura supraviețuirea îndelungată a pacientului.

Bibliografie

1. Bhimma R., Corden T. Paediatric hepatorenal syndrome. Differential diagnoses. http://emedicine.staging.medscape.com. Accessed : 02.2017.

2. Bălgrădean M., Berghea E., Cinteza E. ş.a. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. Ediția a doua revizuită şi adăugită. Bucureşti, 2016, 224 p.

3. Clinical practice guidelines. EASL clinical practice guidelines on the managment ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrom in cirrhosis. Journal of Hepatology, 2010. V.53. P.397-417.

4. Cojocaru V., Hotineanu V., Borş M. ş.a. Sindromul hepatorenal. Arta Medica. Chişinău, 2011. Nr.1 (44). P. 39-45.

5. Hirano D., Kakegawa D., Yamada A. et al. Tolvaptan in a pediatric patient with diuretic-resistant heart and kidney failure. Pediatr Int, 2015. V.57(1). P.183-185.

6. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology, 2005. Nr.41(6). P.1407-1432. [Medline]. Accessed : 02.2017.

7. Parson C.E., Nelson R., Book L. et al. The use of renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: A case control study. Liver Transpl., 2014. [Medline]. Accessed : 02.2017.

8. Planas R., Montoliu S., Balleste B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. V. 4(11). P.1385-1394.

9. Remer E.M., Papanicolaou N., Casalino D.D. et al. For the Expert Panel on urologic imaging. ACR appropriateness criteria renal failure [online publication]. In: American College of Radiology (ACR), 2013. Available at http://guideline.gov. Accessed: 02.2017.

10. Salerno F., Cazzaniga M., Merli M. et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. J Hepatol, 2011. Nr.55(6). P.1241-1248. [Medline]. Accessed: 02.2017.

11. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in chirossis: A consensus worshop of the international ascites club. Gut., 2007. Nr.56. P.1310-1318.

12. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update. Semin Respir Crit Care Med, 2012. V. 33(1). P. 55-69.

13. Yousef N., Habes D., Ackermann O. et al. Hepatorenal syndrom: diagnosisand effect of terlipressin in 4 pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutri, 2010. V.51 (1). P.100-102.