

2020
vol. 26, nr. 3

ISSN: 2068-8040

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry

sub egida Academiei de Științe Medicale din România și sub egida Societății de Neurologie și Psihiatrie a
Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR)
under the aegis of Romanian Academy of Medical Sciences and under the aegis of Romanian Society of Child
and Adolescent Neurology and Psychiatry (RSCANP)

Indexată Index Copernicus și EBSCO / Index Copernicus Publish Panel and in the EBSCO Research Pub Med Database

Colegiul de redacție / Editorial Board

Redactor șef/ Editor in Chief:

Nussbaum Laura - Prof. Univ. Dr., UMF „Victor Babeș” Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Șef Secție Clinica Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara - Președinte SNPCAR/
Prof., PhD, UMF “Victor Babeș” Timișoara, Child and Adolescent Psychiatry Discipline, Head of Department Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Timișoara - RSCANP President

Redactori șefi adjuncți / Deputy editors:

Corcheș Axinia - Dr., Șef Secție Clinica Neurologie Copii și Adolescenți, Timișoara - Vice-președinte SNPCAR
MD PhD, Head of department Child and Adolescent Neurology Clinic, Timișoara, RSCANP Vice-president

Ghiran Viorel - Prof. Univ. Dr., Cluj-Napoca / Prof. PhD, Pediatric Psychiatry, Cluj-Napoca

Lupu Constantin - Dr., Psihiatrie și Neurologie Pediatrică Timișoara - Doctor în Medicină / MD PhD Pediatric Psychiatry and Neurology Timișoara

Milea Ștefan - Acad. Prof. Univ. Dr., Prof. Consultant, Cl. de Psihiatrie Pediatrică București/ Acad. Prof. PhD, Consultant, Pediatric Psychiatry Cl. Bucharest

Redactori/ Editors:

Benga Ileana - Acad. Prof. Univ. Dr., UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca / Prof. PhD,
UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Burloiu Carmen - Dr. Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. “Al. Obregia”, București /
MD Pediatric Neurology Cl. “Al. Obregia” Hospital

Ciurea Alexandru Vladimir - Acad. Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurochirurgie, Spitalul
“Bagdasar-Arseni”, UMF “Carol Davila” București / Acad. Prof. PhD,
Neurosurgery Cl. “Bagdasar-Arseni” Hospital, UMF “Carol Davila” Bucharest

Craiu Dana - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. “Al. Obregia”, UMF
“Carol Davila” București / Prof., Pediatric Neurology Cl., “Al. Obregia” Hospital

Cristea Alexandru - Conf. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF “Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca / Conf. PhD, Pediatric Neurology, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Foișoreanu Voica - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF Târgu Mureș /
Prof. PhD, Pediatric Neurology, UMF Târgu Mureș

Lupu Viorel - Prof. Univ. Dr., Cl. de Psihiatrie Pediatrică UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-
Napoca / Prof. PhD, Pediatric Psychiatry Cl. UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Măgureanu Sanda - Acad. Prof. Univ. Dr., Spitalul Cl. “Al. Obregia”, UMF “Carol Davila”
București / Acad. Prof. PhD, “Al. Obregia” Hospital, UMF “Carol Davila” Bucharest

Roman Ioan - Dr., Psihiatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Jud. de Urg. Baia Mare /
MD, Pediatric Psychiatry and Neurology, Baia Mare Emergency County Hospital

Stan Violeta - Ș. L. Dr., Cl. NPCA, UMF “Victor Babeș” Timișoara /
S. L., CANP Cl., UMF “Victor Babeș” Timișoara

Colegiul internațional de redacție / International Editorial Board:

Derevensky, Jeffrey L. - Prof. Univ. Dr., Univ. McGill, Depart. de Psihiatrie,
Montreal, Canada / PhD, Professor, Dept. of Psychiatry McGill University, Montreal, Canada

Hadji Svetlana - Prof. Univ. Dr., USMF “Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica
Moldova / Prof. PhD, USMF “Nicolae Testemițanu” Chisinau, Republic of Moldova

Ionescu Șerban - Prof. Univ. Dr., Universit  Paris, Paris, Franța / Prof. PhD, Universit 
Paris, Paris, France

Mazet Philippe - Prof. Univ. Dr., Spitalul “Petie Salpetrie” Paris, Franța / Prof. PhD,
“Petie Salpetrie” Hospital, Paris, France

Mayer Hans - Psiholog, Centrul de Epilepsie Kork, Germania / Psychologist, Kork Epilepsy
Centre, Germany

Pogančev-Kn zević Marija - Prof. Univ. Dr., UMF Novi Sad, Cl. NPCA „Jovan Jovanovi 
Zmaj” Belgrad, Serbia / Prof. PhD, UMF Novi Sad, CANP Cl., “Jovan Jovanovi  Zmaj”
Belgrad, Serbia

Vetr  Agnes - Prof. Dr., Departamentul de Psihiatrie și Neurologie, Szeged, Ungaria / MD
PhD, Psychiatry and Neurology Dept., Szeged, Hungary

Wiemer-Kruel Adelheid - Dr., Centrul de Epilepsie Kork, Germania / MD, Kork
Epilepsy Centre, Germany

Secretari de redacție / Editorial Secretaries:

Adriana Cojocaru - Medic Specialist Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timișoara

Alexandru Sulger - Medic Rezident Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timișoara

Traducător autorizat / Certified translator: Adriana Botea.

Coeditare Editura Artpress Timișoara, editură acreditată CNCSIS cu nr. 154 din 2006 și Editura Academiei de Științe Medicale din România

Co-publishing by Artpress Publishing Timișoara, accredited by NCSRHE with N  imprint. 154 of 2006 and Publishing of Romanian Academy of Medical Science

REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este o revistă cu acces liber, supusă unui proces de recenzie care evaluează articole din toate domeniile prevenției, diagnosticării, tratamentului, managementului tulburărilor neurologice și psihiatrice ale copiilor și adolescenților, precum și ale sănătății mentale, psihoterapiei, terapiei de familie, psihologiei medicale, psihosociologiei, geneticii moleculare corelate, neurogeneticii, neuroimagingisticii, epileptologiei, reabilitării, patofiziologiei și epidemiologiei.

Revista se focalizează asupra nevoilor comunității actuale științifice și de cercetare și se angajează să publice articole originale, studii, revizuirii, rapoarte de caz de înaltă valoare și impact științific, care contribuie relevant în domeniu. Revista încurajează cercetările care utilizează metode de investigație moderne.

Politica de Acces Deschis/Liber - Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România oferă acces liber imediat în ceea ce privește conținutul ei, pe principiul că libera circulație a cercetării, disponibilitatea către public, contribuie la schimbul global de cunoștințe. Fiecare tip de articol publicat de către **Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România** respectă un format specific, precum cel detaliat în cadrul **Instrucțiunilor pentru Autori**.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România apare trimestrial: 4 numere pe an.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România aplică un sistem de recenzie.

Manuscrisele considerate potrivite pentru evaluare vor fi alocate unui număr de trei referenți de specialitate. Referenții pot fi membri ai Colegiului de Redacție și experți externi în domeniu.

Toate manuscrisele trimise sunt citite de personalul editorial și evaluate de cel puțin 2-3 referenți, experți cu renume în domeniul articolului. Editorii vor lua apoi o decizie pe baza recomandărilor referenților.

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România se angajează să ofere un răspuns editorial și publicarea promptă; de aceea dorim un proces editorial eficient, respectând termenul alocat recenziei. Ne conformăm normelor anonimatului în cadrul procesului de recenzie, astfel încât nu dezvăluim identitatea referenților, autorilor. Avantajele acestui proces, permit o evaluare imparțială, independentă de influența autorilor.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este editată sub egida **Academiei de Științe Medicale din România** și a **Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR)**.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este indexată în Baza de Date Internaționale (BDI): **Index Copernicus** Publish Panel din 05.08.2010 și în baza de date **EBSCO Pub Med** din 04.03.2012.

Revista este acreditată de către Colegiul Medicilor din România, articolele publicate fiind creditate conform Programului Național de Educație Medicală Continuă (EMC) al Colegiului Medicilor din România (CMR)

ISSN (print): 2068-8040 / ISSN (on-line): 2068-8040-L

Foto coperta 1 - Copyright: https://www.123rf.com/profile_anatols

Foto coperta 4 - Copyright: https://www.123rf.com/profile_famveldman

INDEXARE



Adresa de corespondență:

Clinica de Psihiatrie și Neurologie a Copilului și Adolescentului
Timișoara 300239 Str. Corbului nr. 7
Tel./fax: 0256/200333 site: www.snpcar.ro
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com axiniacorches@yahoo.com

Cotizația anuală SNPCAR:

20 € la cursul BNR al zilei, pentru medici primari și medici specialiști
10 € la cursul BNR al zilei, pentru medici rezidenți și profesioniști asociați

Cotizația SNPCAR include și abonamentul la revista SNPCAR

Achitarea cotizației anuale se face în contul
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Sucursala Timișoara

Calitatea de membru SNPCAR este dovedită prin achitarea anuală a cotizației și trimiterea prin poștă sau fax a copieii chitanței de plată a cotizației cu numele și adresa de corespondență.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is an open access, peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis, treatment, management of neurologic and psychiatric disorders in children and adolescents, as well as Mental Health, Psychotherapy, Family Therapy, Medical Psychology, Psychosociology, related Molecular Genetics, Neurogenetics, Neuroimaging, Epileptology, Rehabilitation, Pathophysiology and Epidemiology.

The journal is focused on the needs of the actual scientific and research community and is committed to publishing original articles, studies, reviews, case reports of high scientific value and impact, with relevant contribution in the domain. The journal encourages researches that utilize modern investigation methods.

Open Access Policy - Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public, supports a greater global exchange of knowledge.

Each article type published by the **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry** follows a specific format, as detailed in the **Instructions for Authors**.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry (RJCANP) appears quarterly: 4 issues a year.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry operates a peer-review system.

Manuscripts that are deemed suitable for peer-review will be assigned to two-three expert reviewers. Reviewers may be members of the Editorial Board and external experts in the field.

All submitted manuscripts are read by the editorial staff and peer-reviewed by at least 3 reviewers, experts with reputation in the field of the article.

The editors then make a decision based on the reviewers' advice.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is committed to rapid editorial decisions and publication, this is why we ask for an efficient editorial process, respecting the timing of the review.

We comply with the anonymity rules of the peer review process and with the blind review, so that we don't release the reviewers' identities to the authors. The advantage of this blind review process is the fact that it allows for impartial decisions free from influence by the author.

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is edited under the aegis of Romanian Academy of Medical Sciences and of the Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry (RSCANP).

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is indexed in the International Data Base (BDI): **Index Copernicus** Publish Panel since 05.08.2010 and in the **EBSCO Research Pub Med Database** since 04.03.2012.

The journal is accredited by the Romanian Physicians College, the published articles being credited according to the National Program of Continuous Medical Education of the Romanian Physicians College

ISSN (print): 2068-8040 / ISSN (on-line): 2068-8040

ABSTRACTING & INDEXING



Correspondence Address:

Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology,
Timișoara, 300239, no 7 Corbului street,
Tel./fax: 0256/200333 site: www.snpcar.ro
e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com axiniacorches@yahoo.com

Annual fee of RSCANP:

20 € at current exchange rates of the Romanian National Bank, for primary and specialist doctors
10 € at current exchange rates, for resident doctors and associated professions

The annual fee of RSCANP includes the subscription to the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.

The payment of the fee will be made to the bank account
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Timișoara branch.

The quality of a RSCANP member is proved by the paying the annual fee and sending (by post or fax) a copy of the receipt bearing the name and address of correspondence.

CUPRINS / CONTENTS

REFERATE GENERALE / GENERAL STUDIES

Diagnostic și suport al copiilor cu sindrom hipoton din perioada neonatală	5
Diagnosis and support of the children with hypoton syndrome in the neonatal period	12
Beatris Cela Stan, Ariela Elena Banu, Eva-Maria Elkan, Gabriela Gurău, Ana-Maria Ciubara	
Piciorul plat funcțional	21
Functional flat foot	23
Ligia Robănescu	

STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

Aspecte clinico-electroencefalografice și principii de tratament la copiii cu spasme epileptice.....	25
Clinical-electroencephalographic aspects and treatment principles for children with epileptic spasms	31
Ludmila Feghiu, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcăi, Nadejda Lupușor, Corina Grîu, Ludmila Cuzneț, Stanislav Groppa	
Factorii de risc în accidentul vascular cerebral ischemic la copii	39
Risk factors of ischemic stroke in children	46
Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcăi, Nadejda Lupușor, Ludmila Feghiu, Corina Grîu, Ludmila Cuznetz, Ninel Revenco, St. Groppa	

PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

Mutație heterozigotă a genei KCNQ2 la un copil cu epilepsie focală cu debut neonatal	53
Heterozygous mutation of the KCNQ2 gene on a child with neonatal onset focal epilepsy.....	56
Diana Anamaria Epure, Anca Denisa Baloi, Eugenia Roza, Evelina Carapancea, Raluca Ioana Teleanu	

RUBRICA MEDICULUI REZIDENT / RESIDENT SECTION

Influența relațiilor afective în dezvoltarea tulburărilor de limbaj	61
The influence of affective relationships in developmental language disorders.....	66
Diana Popescu, Adriana Cojocaru, Liliana Nussbaum, Laura Nussbaum	

INFORMAȚII UTILE / USEFUL INFORMATION

Libertatea noastră 73

Our freedom 74

Constantin Lupu

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 77

Redacția

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 79

Editorial Board

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR

REGISTRATION FORM IN RSCANP

83

Diagnostic și suport al copiilor cu sindrom hipoton din perioada neonatală

Diagnosis and support of the children with hypoton syndrome in the neonatal period

Beatris Cela Stan¹, Ariela Elena Banu², Eva-Maria Elkan³, Gabriela Gurău⁴, Ana-Maria Ciubara⁵

REZUMAT

Sindromul hipoton din perioada neonatală rezervă medicului modern neonatolog și echipei care gestionează cazul o serie de provocări, pentru că diversitatea simptomelor permite o serie de interpretări în lumina noilor descoperiri. De asemenea pus în fața alegerii unor metode foarte costisitoare de diagnostic și evaluare medicul trebuie să cunoască în amănunt patologia țintită și să dea dovadă de viziune, curaj, siguranță atunci când cere investigații pentru acest sindrom complex, care poate întinde multe capcane, începând de la botulismul din perioada neonatală la forme diferite ale miasteniei neonatale și mergând până la traumatisme severe cerebrale sau spinale care pot fi trecute cu vederea și uneori chiar au soluții terapeutice cu metodele medicinei de urgență. Unele intervenții fac parte din medicina eroică, iar toate eforturile trebuie depuse pentru a oferi un confort mai bun al copilului și familiei sale și cu scopul suprem de a apăra viața. De aceea oferim medicului clinician instrumente care să permită o trecere în revistă cât mai eficientă și rapidă a patologiilor care pot să apară și care diagnosticate precoce duc la o cât mai redusă afectare pe termen scurt, mediu și lung.

Cuvinte cheie: algoritm, hipotonie, neonatal, diagnostic

SUMMARY

Abstract: the hypotone syndrome from the neonatal period reserves to the modern neonatologist and the team which monitor the case a series of surprising situations because the diversity of symptoms permit many interpretations in the light of the new scientific discoveries. In the same time because of the very high costs of the diagnostic and evaluation methods which the physician can choose he must know in very precise terms the pathology of the newborn and to demonstrate the vision, courage, caution when he ask for investigations for this complex syndrome which can have many benign forms from the neonatal form of botulism to different forms of neonatal myasthenia going to severe head trauma or severe spinal trauma which can be overseen and often have therapeutic choice with the methods of the emergency medicine. Some interventions are part from the heroic medicine and all the efforts must be done for to offer a better comfort for the child and the family with the highest purpose to defend the life. So we offer to the clinical physician instruments which he can use to evaluate rapidly and efficient the case and to see the pathologies which can appear and whose diagnosis helps to the efforts to have a more reduced involvement in short, middle and long term.

Key words: algorithm, hypotonia, neonatal, diagnosis

INTRODUCERE

Hipotonia musculară reprezintă diminuarea tonusului muscular. Nu reprezintă o boală aparte, ci este un semn care încadrează anumite boli specifice ce survin la nou-născuți cuprinzând un spectru larg de la leziuni ale sistemului nervos central, și ale sistemului

nervos periferic sau din cadrul unor tulburări de metabolism sau în cazul unor mutații genetice. Pot surveni și evenimente infecțioase în care survin leziuni la nivelul sistemului nervos cu pierderea unor achiziții și instalarea unei hipotonii generalizate. Totodată în cazul unei anestezii poate surveni hipertermia

¹ Medic Rezident Neonatolog Spitalul Orășenesc Târgu Bujor, Asist Univ. Drd. FMF UGAL

² Medic Primar Pediater Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfântul Ioan" Galați, Șef Lucrări FMF UGAL

³ Medic Primar Neurolog Pediater Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfântul Ioan" Galați, Șef Lucrări Dr. FMF UGAL

⁴ Medic Primar Laborator Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfântul Ioan" Galați, Conf. Dr. FMF UGAL

⁵ Prof. Habil. Dr. Medic Primar Psihiater Spitalul clinic de Psihiatrie „Elisabeta Doamna” Galați FMF UGAL

¹ Neonatology Resident in training Târgu Bujor County Hospital, Phd Student FMF UGAL

² Senior Paediatrician Emergency Hospital for Children "Sfântul Ioan" Galați, Assitant Professor Phd FMF UGAL

³ Senior Child Neurologist, Emergency Hospital for Children "Sfântul Ioan" Galați, Assitant Professor Phd FMF UGAL

⁴ Senior Laboratory Doctor Emergency Hospital for Children "Sfântul Ioan" Galați, Assitant Professor Phd FMF UGAL

⁵ Prof. Habil. Dr. Senior Psychiatrist at Clinic Hospital for Psychiatry „Elisabeta Doamna” Galați

Adresa de corespondență:

Beatris Cela Stan, e-mail: cojocarumariaeva@yahoo.com

Corresponding Author:

Beatris Cela Stan, e-mail: cojocarumariaeva@yahoo.com

malignă dacă copilul este hipoton [1]. Atunci când hipotonia este mai pronunțată bebelușii iau un aspect de “păpuși din cârpe” (floppy baby) (Fig.1), pentru



Fig. 1. Copilul hipoton

că dacă sunt ținuti în brațe sau sunt supendați, musculatura nu impactează în niciun mod postura. Pe de altă parte în timpul repausului când ei se odihnesc coatele și genunchii lor sunt mai întinși fiind diferiți de bebelușii normotoni întrucât aceștia au un anumit grad de flexie al coatelor și genunchilor. De fapt ei nu sunt capabili să susțină capul. Acești bebeluși nu își pot ține nici capul ridicat, acesta picând fie în fața sau spate fie chiar lateral.

Recunoașterea sindromului este foarte importantă în la vârste cât mai mici chiar dacă diagnosticul se stabilește uneori greu. Hipotonia are un impact semnificativ în viața copilului pe termen lung (Fig.2).



Fig. 2 Copilul floppy nu poate ridica capul

Cauze:

- Hipotonie centrală 60-80%
 - hipotonia congenitală
 - prematuritate
 - malnutriție
 - icter nuclear
 - hipotiroidia
 - embriofetopatia alcoolică
- Cauze cromozomiale și sindromice (26%)
 - Sindrom Down
 - Trisomie 18
- Cauze sindromice
 - Sindrom Prader Willi
 - Sindroame dismorfice
 - Sindromul de hiperlaxitate ligamentară
- Malformații cerebrale (12%)
- Boli metaoblice
 - Boala Pompe
 - mucopolizaharidoze
 - tulburări de glicozilare
 - fenilcetonurie de tip malign
 - acidurie propionica
 - galactosemie
- hemoragia intracerebrală (34%)
- efecte ale unor medicamente luate de către mamă (droguri, benzodiazepine) [1, 2].

Hipotonia periferică atribuită la 15-30% dintre cazurile pacienților hipotoni.

Afectarea cornului anterior:

- Atrofia musculară spinală
- Artrogripoza neurogenă

Joncțiunea neuromusculară:

- Miastenia gravis (tranzitorie/congenitală)
- Botulism infantil

Nervi periferici:

- Neuropatie congenitală hipomielinizantă
- neuropatii motorii ereditare și senzoriale (Dejerine Sotas)
- Neuropatie senzorială și autonomă ereditară
- sindrom Guillain Barre (posibil-infecțios)

Mușchi:

- Miopatii congenitale benigne
- Distrofii musculare congenitale (deficiență de merosină, boala Walker Warburg, boala mușchi ochi creier, boala Fukuyama)
- Distrofii musculare (Distrofia miotonică congenitală)
- Miopatie miotubulară

- Miopatii congenitale severe
- Miopatii metabolice și boli multisistem:
- Boala metabolismului glicogen
 - Deficitul de maltază acidă
 - Deficiență severă de fosfofructokinază
 - tulburare peroxisomală
 - adrenoleucodistrofie
- Sindromul cerebrohepatorenal (Zellweger)
- boala metabolismului creatinei
 - miopatii mitocondriale
 - deficit de citocrom-c oxidază
 - deficiență primară de carnitină [1, 3].

Câteva tipuri particulare de hipotonie:

HIPOTONIE CENTRALĂ

Sindrom Down: trisomia 21, din majoritatea celor care se nasc, 96% sunt prin duplicație completă a cromozomului autosomal 21, iar 4% prezintă translocății la nivelul cromozomului 21. Cuplul va avea tot copii cu sindrom Down, de aceea diagnosticul formei probandului afectat este foarte importantă, 1/3 dintre cei cu sindrom Down sunt născuți, iar sarcina este dusă la capăt. În sindromul Down apar hipotonie și laxitate ligamentară asociate cu defecte cardiace (40% dintre copii) (Tetralogie Fallot, Defect de sept ventricular, persistența canalului atrial, defect de sept atrial, persistența foramen ovale, și diverse combinații, asocierea cu cardiomiopatie). De asemenea, se poate asocia cu amiotrofie spinală, disfuncție tiroidiană sau a altor glande endocrine. Pacienții mai asociază microcranie, dismorfism facial: ochi cu orientare mongoloidă, ce asociază epicanthus, aplatizarea rădăcinii nasului, pterigium coli, macroglosie, deformări ale urechilor, ale helixului, etajul mijlociu al feței este adesea hipoplazic, picioarele și mâinile sunt mici [4].

Sindromul Fragil X sau sindromul Martin-Bell

Acest sindrom poate apărea cu o prevalență de 1/1250 de băieți. Cauza acestui sindrom o reprezintă mutațiile la nivelul FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1). Gena FMR1 este legată de codificarea proteinei denumită FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Rolul acestei proteine este de a ajuta la reglarea producției altor proteine dendritice intervenind în procesul de dezvoltare a sinapselor care sunt fundamentale în procesele de excitație și inhibiție. Mutațiile din sindromul X fragil implică de fapt tripla CGG care se regăsește

astfel în gena FMR1 localizată Xq27.3 cu o repetiție de peste 200 de ori și nu cu repetiție de 5-40 de ori cum ar fi firesc la persoanele care funcționează normal. Efectul acestei repetiții exagerate este o dezactivare a genei care produce proteina FMRP. Hipotonia în cazul acestor copii este de intensitate, redusă iar sindromul este descoperit când copiii nu satisfac exigențele școlare și când este descoperită tulburarea de învățare și retardul mental cel mai adesea ușor. Poate apărea asociat și autism infantil cu sindrom X fragil. Faciesul are un aspect mai lung și îngust, mandibula și fruntea fiind mai evidențiate, iar urechile sunt mai mari [5, 6].

Sindromul Prader-Willi

Prevalența lui este de 1/15.000-25.000 la ambele sexe. Sindromul Prader Willi este localizat genetic la nivelul cromozomului 15, în 70% dintre cazuri există deleția sau translocăția unei gene de la nivelul cromozomului 15 patern (P), iar în 25% dintre cazuri afectarea este maternă prin disomie uniparentală (UPD) tot la nivelul cromozomului 15. Ambii cromozomi 15 ai copilului provin de la mamă. Afectarea este la nivelul 15q11-q13.

Clinic pacienții prezintă hipotonie neo-natală, dificultăți de alimentație, malnutriție proteincalorică, retard în creștere cu hipostatură, mâini și picioare mici (acromicrie), piele albă, păr deschis la culoare și posibilă hipoplazie a organelor genitale, ochi migdalați, boltă ogivală. 81% dintre copii prezintă hipotonia antenatal care este observată datorită faptului că bebelușul mișcă mai puțin la examinările de control dar și mama dacă este întrebată poate sesiza aspectul acesta. La vârsta de 6 ani acești copii încep să aibă un apetit excesiv, crescând de obicei în greutate iar unii dintre ei prezintă tulburări de comportament cu heteroagresivitate și retard mental, copiii ajungând la diagnostic uneori la vârsta de 10-14 ani. Acest sindrom poate fi evidențiat cu testul FISH sau un test de metilare [7].

Encefalopatia hipoxic-ischemică

Reprezintă 19% dintre hipotoniile neonatale. Reprezintă una dintre cele mai frecvente leziuni cerebrale din perioada de nou-născut și una dintre cele mai comune cauze de dizabilitate neurologică pe termen lung. Incidența pentru nou-născuții la termen este de 2-4% și este mai mare pentru nou-născuții prematuri, unde encefalopatia hipoxic-ischemică are o incidență mai mare datorită instabilității cardio-pulmonare, autoreglării labile a fluxului sanguin cerebral, incidenței mari a sepsisului și a tulburărilor metabolice, dar și a

tulburării de coagulare ce poate apărea la această vârstă. Majoritatea leziunilor se instalează de fapt intrapartum (Fig. 3).

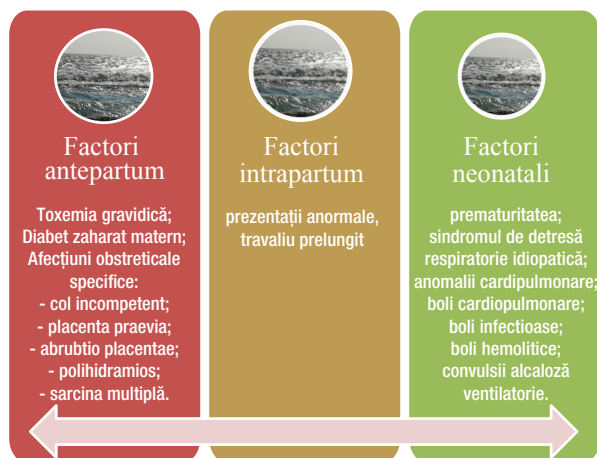


Fig. 3. Factori de risc

Encefalopatia hipoxic ischemică se manifestă cu letargie sau obnubilare, reflex Moro slab, mioză, convulsii focale sau multifocale. În rare cazuri, o sechelă poate fi coreoatetoză paroxistică indusă de mișcare. Acestea sunt mișcări bruște declanșate de mișcările copilului, durata unui atac fiind de 30-60 secunde [8]. În cazul lezării nucleului supraoptic și paraventricular este influențată secreția de vasopresină, fapt care poate duce la diabet insipid neurogen asociat encefalopatiei hipoxic-ischemice. Aceste fenomen devine evident clinic atunci când 90% dintre celulele situate aici sunt deja distruse. La nivel celular are loc influx de Na^+ care produce ulterior edem cerebral citotoxic cu distrucții celulare. Fenomenele care duc la această stare sunt traumatismele craniene, meningita și encefalita [9]. În cadrul stărilor hipoxice se poate produce necroza corticală laminară care afectează mai ales stratul al treilea cortical; acesta are loc mai ales în cazul pacienților cu status epileptic neonatal [10].

Trauma măduvei cervicale

Este secundară unei nașteri dificile, de regulă prezentare pelviană. Se descrie inițial cu hiporeflexie și ulterior dezvoltă hiperreflexie și spasticitate. De la câteva zile până la câteva săptămâni, copiii dezvoltă tetrapareză și paralizie a diafragmului. Această condiție este însoțită în 64% dintre cazuri de encefalopatie hipoxic-ischemică. Pot fi însă afectate și alte segmente medulare și se instalează hemoragii intramedulare, dar și tulburări sfincteriene în cazul în care copilul va supraviețui [11].

HIPOTONIE PERIFERICĂ

Poliomielita. Distrugerea celulelor cornului anterior de către virusul polio. În aproximativ 3% dintre cazuri virusul pătrunde în sistemul nervos central, infectând și distrugând preferențial neuronii motori, având ca efect slăbiciune musculară și paralizie flască. Dezvoltarea deficitelor neurologice sub zona afectată, care poate fi și cea cervicală, cuprinde detresă respiratorie, instabilitate vasomotorie, disfuncție a vezicii urinare, scădere a tonusului rectal. Cei mai mulți pacienți cu afectarea SNC, dezvoltă meningita aseptică nonparalitică, cu simptome precum cefalee, dureri de gât, spate, dureri abdominale și ale extremităților, febră, vărsături, letargie și iritabilitate. Simptomele reziduale ale poliomielitei sunt reprezentate de durere, dar și dizartrie, crampe și intoleranță la frig [12, 13].

Tulburări ale celulelor cornului anterior

Sindromul Werdnig-Hoffman (Atrofie musculară spinală) (Fig. 4): degenerarea celulelor din cornul anterior al măduvei spinării, cauzată de mutația genei neuronului motor de supraviețuire (SMN1) pe 5q11-q13. La aproximativ jumătate dintre pacienții afectați, lipsesc de asemenea ambii omologi ai unei gene vecine, care codifică proteina inhibitoare a apoptozei neuronale (NAIP), a cărei pierdere se crede că influențează severitatea bolii, moștenire autosomal recesivă, 50% dintre copii mor înainte de naștere. Istoric matern: scăderea mișcărilor fetale și prezentarea pelviană. Caracteristici: hipotonie, slăbiciune și atrofie musculară simetrică, reflexe osteotendinoase absente, fasciculații ale limbii și ale mușchilor, afectare respiratorie severă, afectarea deglutiției. Hipermobilitatea articulară se explică printr-un tonus muscular scăzut. Poate apărea pneumonia de aspirație și deformări osoase. Bebelușii sunt foarte atenți și dezvoltă o inteligență normală Uneori poate asocia hipoplazie a cerebelului când evoluția este mult mai agresivă cu evoluție rapidă spre deces [14, 15]



Fig. 4. Atrofie musculară spinală

Boala Pompe

Incidența este de 1 /14.000-1/300.000. Este o boală lizozomală sistemică ereditară, caracterizată prin existența unui deficit marcant de enzimă alfa-glucozidază (AGA) în organismul uman și care are rolul de a hidroliza glicogenul din celule. Ea este denumită și deficit de acid maltază sau poartă denumirea de boală de stocare a glicogenului de tip II. Afectarea predominantă este la nivelul cornului anterior, ficat, creier și inimă. Este o afecțiune ce cauzează slăbiciune musculară cu degradare treptată și duce adesea la probleme grave motorii și de respirație. Diagnosticul se face prin biopsie musculară care prezintă miopatie vacuolară (Fig. 5), dar mai nou se pune diagnosticul dozând enzima sau diagnosticul genetic cu ajutorul metodei DBS (dry blood spot).

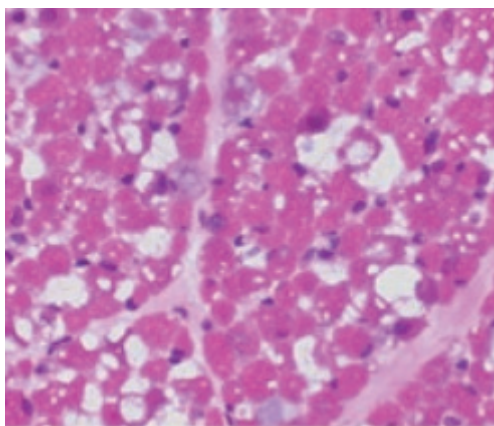


Fig. 5. Colorație hematoxină eozină cu multe vacuole [18]

Debutul bolii este precoce, având loc pe parcursul primei sau a celei de-a doua lună de viață dar adesea diagnosticul este pus tardiv după câteva luni sau chiar după deces. Forma rapid progresivă de boală se caracterizează prin: distrofie musculară, hipotonie marcată; cardiomiopatie hipertrofică cu afectarea predominantă a ventriculului stâng și cardiomegalie, tulburări respiratorii cu dispnee și ortopnee, iar apoi insuficiență respiratorie, infecții respiratorii recurente, dificultăți de alimentație, diminuarea auzului, hipersudorație, aritmie, deficit de creștere ponderală și staturală, pleurezie, dezvoltarea mentală normală. Mușchii ce sunt primii afectați sunt cei proximali precum și cei paravertebrali ca apoi să fie afectat diafragma, care explică simptomele de la nivelul aparatului respirator. Importanța de a testa rezidă din următoarele: șansa unei calități a vieții mai bune pentru copil, sarcina de a informa corect părinții, șansa de a oferi sănătate copilului, cunoașterea substratului genetic de către părinți, posibilitatea de a preveni

suferința. Cu toate acestea sunt multe dispute etice legate de ideea screeningului în bolile metabolice. Tratamentele au variat în timp de la transplant cardiac la transplant medular dar și epinefrină și glucagon pentru a combate rezervele intracelulare de glicogen. În prezent există terapia de repunere enzimatică (enzyme replacement therapy), boala este oprită și încetinită în stadiul în care a fost găsit bolnavul, de aceea diagnosticul rapid este important [16, 17].

Miastenia gravis tranzitorie (MG) (Fig.6)

Între 12 și 20% dintre copiii născuți de paciente cu Miastenia gravis, și care de obicei sunt cu anticorpi Anti AChR pozitivi, ei pot avea Miastenia gravis neonatală. Este cauzată de transferul anticorpilor specifici MG de la mamă la nou-născut (anticorpii receptorilor de acetilcolină pot fi transferați către făt prin placentă, printr-un mecanism de transfer activ). Pot exista însă și mame cu anticorpi anti MUSK, dintre cele 10% care au anticorpi antiacetilcolină negativ. În USA 30-40% de fapt sunt pozitive la anticorpi anti MUSK. Simptomele miasteniei gravis apar, de obicei, în primele câteva ore după naștere și pot dura de la câteva săptămâni la 2 luni. Acești copii prezintă hipotonie musculară, plâns slab, slăbiciunea mușchilor feței, suptul și hrănirea se fac cu dificultate, slăbiciune respiratorie și pot prezenta diplopie și ptoză palpebrală. Uneori este necesară cezariană de urgență pentru că aceste sarcini pot asocia polihidramnios deoarece copilul are o activitate motorie intrauterină redusă, deci și înghite mai puțin lichid. Viața lor poate fi pusă în pericol dacă nu este instituită o terapie intensivă adecvată și dacă nu au un diagnostic corect pus înainte de naștere. Pentru a evita nașterea acestor copii cu artrogripoze s-a produs plasmafereză pentru mamele ce pot da naștere unor astfel de copii.



Fig.6. Miastenia gravis tranzitorie (MG)

Diagnosticul de miastenia gravis tranzitorie neonatală poate fi realizat prin injectarea a 1,0 mg anticolinesterază (intramuscular sau subcutanat),

clorură de edrofoniu (Tensilon), și o inversare temporară a simptomelor ce poate fi observată la 10 minute de la injectare. La nou-născuții cei mai grav afectați, administrarea de 0,1 mg metilsulfat de neostigmină cu 20 de minute înainte de alimentare va asigura o îmbunătățire semnificativă a suptului și înghițirii și, de asemenea, o nutriție adecvată. Se poate da doza de întreținere Pyridostigmină 5 mg/kg în zilele 10-14. Tot în perioada neonatală se poate face bebelușilor cură de imunoglobuline intravenos pentru 4 zile.

Miastenia gravis congenitală

Miastenia congenitală nu este cauzată de anticorpi, ci de defecte genetice. Defectele genetice sunt presinaptice și postsinaptice. Această formă este permanentă, iar mama de obicei nu are miastenia gravis. Această cauză genetică a bolii separă forma congenitală a miasteniei de miastenia gravis și de sindromul miasteniei Lambert-Eaton. Transmiterea este autosomal recesivă. Simptomele apar ca "hipotonie" și ca un eșec în parcurgerea etapelor de dezvoltare, cum ar fi rostogolirea sau șezutul în poziție verticală. Unii sugari ar putea avea, de asemenea, episoade de înec sau pauze în respirație. Oftalmoplegia poate fi parțială sau completă, dar este aproape întotdeauna simetrică [19, 20].

Botulism infantil

Botulismul are ca și cauză exotoxina secretată de clostridium botulinum. Tractul gastrointestinal al nou-născutului și sugarului este un bun mediu de cultură, fenomenul petrecându-se cel mai adesea la copilul între 6 săptămâni și 6 luni, dar pot exista și forme neonatale. Simptomele sunt reprezentate de constipație, care este primul semn al botulismului infantil, dar se pot adăuga hipotonie musculară ce debutează acut sau subacut și copilul are probleme cu menținerea poziției capului. Plânsul este slab și lipsit de putere. Pleoapele au tendința spre cădere. La aceasta se adaugă fatigabilitate, greutate de supt și de hrănire și paralizii. Reflexele osteotendinoase sunt reduse sau absente. Slăbiciunea musculară progresivă poate duce la insuficiență respiratorie, necesitând suport ventilator autolimitat, cu durată 2-6 săptămâni. Severitatea bolii poate varia de la moarte subită la cazuri mai ușoare cu hipotonie discretă și creștere mai lentă în greutate. Poate fi confundat cu amiotrofia spinală. Metodele electromiografice ajută la o orientare mai rapidă a diagnosticului CMAP (compund muscle action potential) fiind cu amplitudine mai mică. Dacă se face

o stimulare repetată a nervului cu o frecvență foarte mare se va obține un răspuns incremental explicat prin eliberarea de ACh, deoarece a crescut ionul de Calciu intracelular la nivel presinaptic. Paraclinic se confirmă prezența Clostridium botulinum în scaun și a exotoxinei, de asemenea obiectivată în scaun. Tratamentul specific cu antitoxină nu se poate administra la copiii care au botulism infantil pentru că ea nu acționează pe germenii pe care îi are copilul în tubul digestiv. Un tratament nou este cu imunoglobuline pentru botulism [21, 22].

Hipermagneziemie

Se produce secundar tratamentului pentru eclampsie cu sulfat de magneziu și apare la 6% dintre copiii mamelor tratate MG2 + inhibă eliberarea de acetilcolină și totodată influențează hormonul parathormon al sugarului care influențează eliberarea calciului necesar realizării contracției musculare. La nou-născuți, un efect este și scăderea scorului APGAR sub 6. Nou-născutul prezintă slăbiciune, hipotonie, plâns foarte slab și risc crescut de insuficiență respiratorie. Pe de altă parte administrarea de sulfat de magneziu intravenos antepartum ar diminua efectele paraliziei cerebrale la copiii născuți prematur. Echipa de pediatri și neonatologi care preiau copiii mamelor cu terapie cu sulfat de magneziu va fi anunțată dinainte de nașterea copilului, pentru a fi preluat cu mare atenție deja din sala de nașteri [23, 24, 25].

Miopatii congenitale

Există multe forme de miopatii prezente în perioada neonatală. Au fost descrise trei tipuri majore: boala miezului central (central core), miopatia nemalinică și miopatia centro-nucleară (miotubulară). Tabloul clinic: pacienții cu boala miezului central pot prezenta diminuări ale mișcărilor fetale sau akinezie fetală și prezență pelviană. Se produc hipotonie și întârziere motorie, în special a mersului. Caracteristici tipice: hipotonie, hiporeflexie, paralizie facială. Hipotonia este în general redusă ca intensitate, de tip proximal, există întârziere psihomotorie pe etape de vârstă și pot coexista cu deformări ale coloanei, luxații de șold, picioare scobite și pectus excavatus. Diagnostic: la biopsia musculară se observă o dezorganizare sarcomerică iar mitocondriile sunt absente în aceste fibre. Gena este localizată pe cromozomul 19q13, iar modificări ale receptorului ryanodinei RYR1 au fost găsite în 40% dintre familiile cu prezența acestei afectări. La părinți biopsia se ia din mușchii deltoizi [26, 27] (Fig. 7).

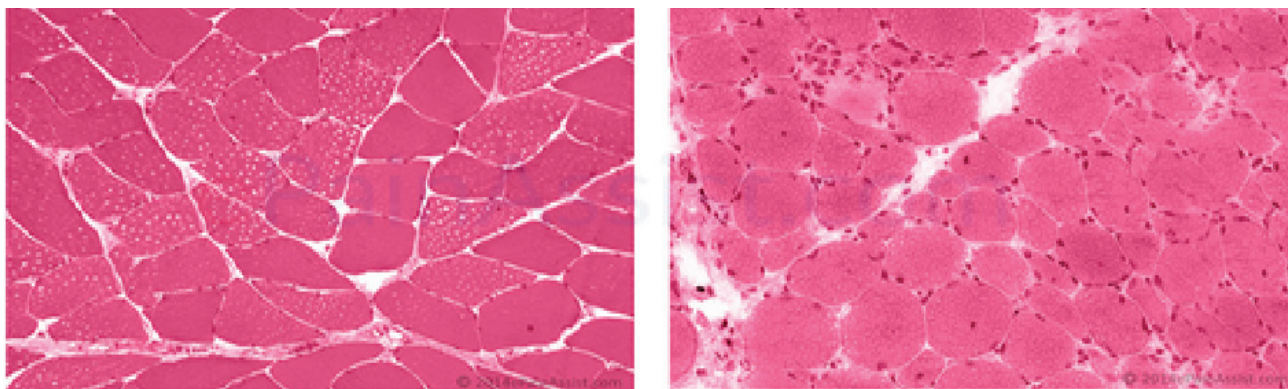


Fig. 7. Miopatia centronucleară, în stânga imaginii mușchi normal, iar în dreapta mușchi cu miopatie centronucleară

Miopatia nemalinică la nou-născut duce la moarte subită, chiar dacă la adult există forme foarte blânde. Miopatia nemalinică a fost prima dată descrisă în literatură în 1963. După biopsierea mușchilor modificările se pot evidenția cu microscopia electronică. Corpii nemalinici se situează în 80% dintre cazuri în interiorul nucleilor celulelor musculare. Atunci când sunt situați în citoplasmă se localizează la nivelul discurilor Z, creatinkinaza serică este mare în multe cazuri, valorile putând depăși 10.000 UI [28, 29, 30].

Miopatia centronucleară poate fi cauzată de mutația *dynamina 2* (DNM2). *Dynamina* este implicată în endocitoză și transportul transmembranar. Caracteristicile clinice sunt marcate de hipotonie cu distribuție la nivelul membrilor inferioare, precum și de slăbiciune facială, boltă palatină ogivală, ptoză palpebrală. O altă formă este cea determinată de mutațiile miotubulinei. Miopatia centronucleară are 4 forme clinice ce diferă după severitate, vârsta de debut și rapiditatea progresiei bolii [31, 32].

Distrofia miotonică congenitală (boala Steinert)

Boala apare cu o frecvență de 1/3500 de nașteri vii. Boala implică o eroare înăscută ce afectează structura genei răspunzătoare de sinteza proteinkinazei distrofiei miotonice (DMPK), locusul genei fiind 19q 13.2 – 13.3. Transmiterea este autosomal dominantă, ceea ce înseamnă că fetele și băieții moștenesc la fel în aceleași procente mutația atât de la mamă cât și de la tată, iar ei o pot transmite la fel mai departe. Diagnosticul prenatal se face în familiile unde este deja un pacient diagnosticat DMS. Diagnosticul prenatal se efectuează prin puncția din vilozitățile coriale placentare sau din lichidul amniotic. Astfel se știe impactul asupra viitorului nou-născut, iar sarcina va fi strict supravegheată. Clinic la naștere: hipotonie musculară generalizată, severă (aspect de papușă de cârpă), atrofii musculare, dificultăți

de respirație, de supt și deglutiție, picior strâmb, fațes inexpresiv, risc mare de deces în primul an de viață prin insuficiență respiratorie sau cardiacă. Aceste sarcini și nașteri asociază polihidramnios (explicat prin faptul că în burta mamei copilul înghite puțin din lichid) și prematuritate. Dificultățile de alimentație sunt explicate prin slăbiciunea buzelor la acești copii. Fațesul este miopatic cu un filtrum în anteverisie. În cazul copiilor care se nasc direct cu insuficiență respiratorie severă este necesară instituirea IPPV (intermitent pozitiv pressure ventilation) de la naștere. Boala este bifazică întrucât fenomenele miotonice apar mai târziu deși electromiografic le putem decela deja după vârsta de 1 an a copilului [33, 34].

Distrofie musculară congenitală prin deficit de merosină

Distrofia musculară prin deficit de merosină se încadrează în bolile cu transmitere autosomal recesivă. Debutul ei este sub vârsta de 2 ani fiind o distrofie musculară congenitală. De la naștere copilul prezintă hipotonia musculară însoțită de rigiditate articulară. Se poate însoți de retard mental, dar nu este o regulă. Merosina este un component al lamininei 2, fiind un lanț polipeptidic. La rândul ei laminina 2 intră în componența membranei bazale celulelor musculare și a membranei celulelor Schwann, fiind prezentă și la alte nivele. Gena pentru laminină este localizată la nivelul cromozomului 6q2 fiind denumită LAMA 2. Deficiența de merosină se regăsește oriunde în lume. Merosina este și un liant între complexul distrofină-glicoproteină din mușchi și matricea extracelulară. Merosina o regăsim și în membrana bazală a vaselor de sânge intracerebrale. Evident că pacienții vor avea modificări imagistice în substanța albă cerebrală [3] (Fig. 8).

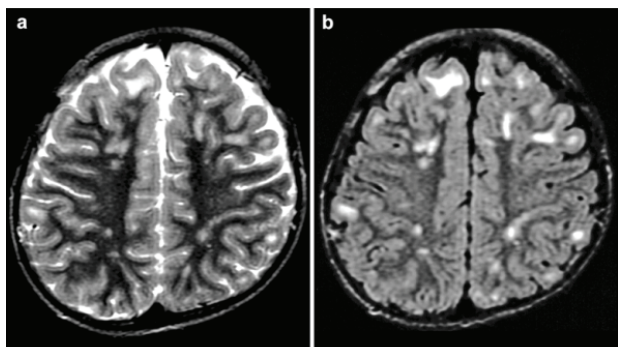


Fig. 8. Modificări situate focal la nivelul substanței albe cerebrale la nivelul lobilor frontali și parietali
a) imagine din secvența T2 axial b) imagini din secvența FLAIR la un copil cu vârsta de 9 ani [3]

INVESTIGAȚII PARACLINICE

- Imagistică: CT cerebral, RMN cerebral, cervical și al măduvei spinării, ecografie transfontanelară, relevă prezența unei hidrocefalii, tumori, malformații cerebrale și ale măduvei spinării, displazii corticale, tulburări de migrație neuronală;

- Ecografia abdominală relevă hepatosplenomegalie în cauză bolilor de teaurizare și tumori abdominale, RMN abdominal este util în cazul unor sindroame paraneoplazice. Se mai pot efectua radiografia cardiopulmonară, EKG și RMN cardiac.

- Teste de laborator uzuale sunt HLG, glicemii, TGP, TGO, uree, creatinină, examen de urină, ionograma, anemii, TORCH, teste genetice (boli genetice), metaboliți (aminoacizi urinari, acid lactic piruvic, ASTRUP), amoniemie, Creatinkinaza și LDH.

- EMG pentru studii de conducere nervoasă, miastenii, polineuropatii. EMG preferabil se face

după vârsta de 6 luni

- Biopsie de Cultură de fibroblaști pentru patologii metabolice, Biopsie de mușchi [35].

TRATAMENT

Tratamentul vizează boala de fond. Pentru Boala Pompe se face terapie enzimatică, tratamentul dizabilităților asociate cum este hipoacuzia, tulburările de vedere, precum și fizioterapie. De asemenea importantă este și terapia logopedică. Este importantă cunoșterea prognosticului genetic, implicațiile pentru întreaga viață de familie și pentru sarcinile viitoare și ceilalți descendenți ce pot apărea într-o familie, dar și cunoașterea tuturor aspectelor de către familie care este coterapeut [1]. În cazul copiilor ce asociază sindrom X fragil și autism s-a încercat terapie cu acid folic [36].

CONCLUZII

Multe cauze ale hipotoniei nu pot fi eradicate complet, dar se poate ameliora calitatea vieții acestor copii. Trebuie pus accent pentru consulturi pluridisciplinare, pediatrie și de neonatologie, consult neurologic, consult ortopedic, consult neurochirurgical, consult ortopedic, consult genetic, psihiatric și psihologic. Chiar dacă uneori echipa este răsfrată, datele pacienților pot fi transmise electronic pentru a diminua dificultățile de deplasare ale pacienților, iar unele consultații pot fi date online, geneticianul preluând adesea managementul de caz, el colaborând cu toți specialiștii implicați. Este bine ca membrii echipei să se cunoască între ei și să aibă periodic întâlniri formale sau informale, chiar virtuale.

Educarea permanentă a părinților este necesară, mai ales când văd modificări bruște de tonus muscular.

*

**

INTRODUCTION

Muscular hypotonia represents the diminishing of the muscular tone. It isn't a particular disease but it is taken as a sign which accompanies many specific diseases and disorders which have a great incidence in the newborn period. There is wide spectrum of these condition with involvement of the CNS or / and the periferic nervous system as also metabolic disorders and genetic mutations. Sometimes there can be inherited conditions such as infections which causes lesions in the CNS and losing of some milestones and children having hypotonia. In the

case of general anaesthesia we can confront with malignant hyperthermia if the child is hypoton [1]. When hypotonia is more pronounced the children has the aspect of a "floppy baby" (Fig. 1), because when they are raised in arms or raised in the air the muscle tone don't influence the posture. On the other hand in the resting position the elbows and knees are more lying on the plan of the surface where they are placed, in a different way compared to the infants with good muscle tone, because in those infants there exists a grade of flexion of the knees and ellbows. In fact they cannot raise up their head, because the



Fig. 1. The hypotone infant

head falls forward or backward or laterally to them as shown in fig.2.

Recognition of the syndrome is very important at early ages even though the diagnosis is difficult to be established. Hypotonia has an important impact in the life of the child on long term as shown in figure 2 the floppy infant.



Fig. 2 Floppy infant can't raise his head

Causes:

- Central hypotonia (60-80%)
 - Congenital hypotonia
 - Prematurity
 - Malnutrition
 - Kernicterus
 - Hypotiroidia
 - Alcoolic embryofetopathy
- Chromosomal and syndromic causes (26%)
 - Down syndrome

- Edwards syndrome 18 trisomy
- Syndromic causes
 - Prader Willi syndrome
 - Dysmorphic syndrome
 - Syndrome of ligamentar hyperlaxity
- Cerebral malformations (12%)
- Metabolic diseases
 - Pompe diseases
 - Mucopolysaccharidosis
 - Disorders of glycosylation
 - Phenylketonuria of malignant type
 - Propionic Aciduria
 - Galactosemia
- Intracerebral haemorrhage (34%)
- Effects of the medications taken by the mother (drugs, benzodiazepines) [1, 2].

Periferic hypotonia in the 15-30% of the cases of the hypotonic neonates

A) The involvement of the anterior motor neuron:

- Spinal muscular atrophy
- Neurogenic arthrogryposis

Neuromuscular junction:

- Miastenia gravis (transitory/congenital)
- Infantil botulism

Periferic nerves:

- Congenital hypomyelinating neuropathy
- Hereditary motor and sensorial neuropathy (Dejerine Sotas)
- Hereditary sensorial and autonomous neuropathy
- Guillaine Barre syndrome (possible also infectious)

Muscles:

- Congenital benign myopathies
- Congenital muscular dystrophy (merosine deficiency, Walker Warburg deficiency, muscle eye brain disease, Fukuyama disease)
- Muscular dystrophies

Congenital myotonic dystrophy

- Myotubular myopathy
- Congenital severe myopathy

Metabolic myopathies and multisystem disease:

- Glycogen storage disease
- Acid maltase deficiency
- Severe Fosfofructokynase deficiency
- Peroxisomal disorders
- Adrenoleukodystrophy

Cerebrohepatorenal syndrome (Zellweger)

- The creatine metabolism disease
- Mitochondrial myopathies
- Deficiency of cytochrom C oxydase
- Primary deficiency of carnitine [1, 3].

Some particular types of hypotonia:

CENTRAL HYPOTONIA

Down syndrome

The 21 chromosome trisomy, the most of them which are born have in 96% complete duplication of the 21 autosomal chromosome and 4% have translocation and in the most of this cases the couple will have again a child with Down syndrome., that's why the diagnosis is very important for the proband for the future offsprings. 1/3 from the children with Down syndrome are ending with life births. In the Down syndrome appears hypotonic and ligamenter laxity associated with cardiac defects (40% from children)(Fallot Tetralogy, ventricular sept defect, the persistence of atrial channel, atrial septal defect, the persistence of foramen ovale and diverse combinations an diverse cardiomyopathy.) It can be associated with spinal amyotrophy, thyroidian dysfunction and other endocrine glands from the body. The patients associating microcrania, facial dwarfism, mongoloid aspect of the eyes which associates epicanthus, flat nasal bridge, pterigium coli, macroglosia, deformity of the ears, of the helix, the midface is hypoplastic, the feet and hands are little[4].

X fragile Syndrome or the Martin-Bell Syndrome

This syndrome has a prevalence of 1/1250 from the boys. The cause of this syndrome are the mutations is at the level of the FMR1 gene (Fragile X Mental Retardation 1). The gene FMR1 is tied to the codification of the protein called FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). The role of this protein is to help to adjust the production of other dendritic proteins intervening in the process of synapsis development which are fundamental in the process of excitation and inhibition. Mutations in the X fragile syndrome implies in fact the triplet CGG which is found in the gene FMR1 located on the Xq27.3 chromosome with a repetition of over 200 positions and not the repetition of 5-40 positions as it would be always in the persons that function in a normal way. The effects of this exaggerated repetition is the inactivation of the gene with produces the

FMRP protein. The hypotonia in the cases of this children is reduced in intensity and the syndrome is diagnosed when the children do not face the scholar tasks and then the learning disorders are developed and the mental retardation becomes more evident and the mild form is in the majority of the cases the rule. Sometimes infantile autism is associated with the X fragile syndrome. The face has a more long and narrow aspect, the mandible and the forehead are more evident and the ears are greater [5, 6]

Prader-Willi Syndrome

The prevalence of this syndrome is 1/15.000-25.000 with equally distribution both in boys and girls. The Prader Willi syndrome has its genetic locus at the 15 chromosome, and in 70% of the cases there exists the deletion or translocation of the father's 15th chromosome (P) and in the other 25% of the cases the involvement is of maternal cause through uniparental (UPD) and in this case both of the 15 chromosomes are of maternal provenience with involvement at the level 15q11-q13. The clinical aspect is of hypotonia from birth, difficulties in feeding, malnutrition, growth delay, little hands and feet (acromicria), white skin, light colour hair, possible genital hypoplasia, almond shaped eyes, ogival vault. 81% of the children present the hypotonia antenatal which derives from the fact that the baby has more little movements at the control exams and also the mother is asked if she observe this. At the age of 6, this children begin to have an increase in appetite and a growing weight curve and some of them present behaviour disturbances with heteroagressivity and mental retardation moment in which the diagnosis is put and the diagnosis is evident at the age of 10-14 years old. This syndrome can be revealed with the FISH analysis or mutilation test [7].

Hypoxic ischaemic encephalopathy

Represents 19% from the neonatal hypotonia. It represents one of the most frequent cerebral lesions from the neonatal period and one of the most common causes of neurological disability on long term. The incidence for the neonate at term is 2-4% and is greater for the preterm infants in which the hypoxic-ischaemic encephalopathy has a greater incidence because of the cardio-pulmonary instability, the labil self-regulation of the cerebral blood flow, the greater incidence of the sepsis and the metabolic disturbances and modified coagulation profile. The majority of the lesions are installing intrapartum.

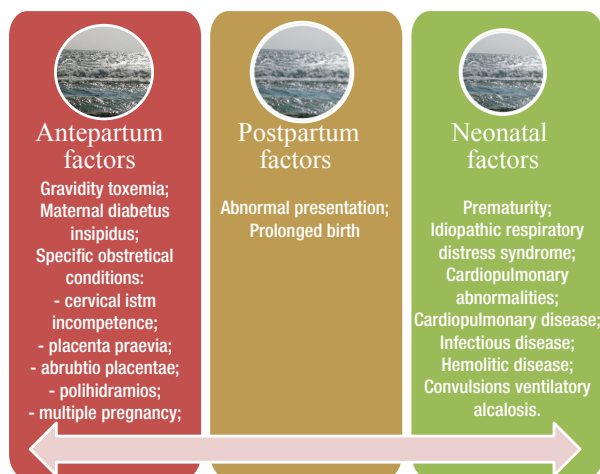


Fig. 3. Risk factors

The hypoxic-ischaemic encephalopathy manifests with letargy and obnubilation, low Moro reflex, miosis, focal and multifocal convulsions. In rare cases a saequele can be a proxistic choreoathetosis induced by the movement of the baby. The movments are sudden determined by the movement of the child and the length of an attack is 0-60 seconds [8]. In the case of the lesioins of the supraoptic nucleus and paraventriular nucleus the vassopressine hormone secretion is influenced which can lead to neurogenic insipid diabetes associated to hypoxic -ischemic encephalopathy. This phenomen is more clinic evident when 90% of the cells of thus nuclei are damaged. At the cellular level there exists a Na^+ input which determines cerebral oedema with cell distructions. Phenomena inducing this mechanism are head trauma, meningitis and slos encephalitis [9]. Because of the hypoxic state there can be produced cortical laminar necrosis which affects especial the 3rd cortical layer. A mechanism of occurence is the patients with neonatal status epilepticus [10].

The cervical spine trauma

It is secondry to a difficult birth, usually is pelvian presentation. It is described initially with hyporeflexia and afterthat they develop hyperreflexia and spasticity and after days and weks they develop tetraparesis and parlysis of the diaphragm. This condition is accompanied in 64% of the cases by hypoxic-ischemic encephalopathy. There can be also other medular segments involved or there are intramedular hemorrhages and sphincter involvement can exist if the child survives [11].

Poliomyelitis

The destruction of the cells of the anterior horn by the polyomielitis virus is the cause of the condition. In 3% of the cases the virus penetrates in the nervous system infecting and destroying preferentially the motor neurons and then muscle weakness and flaccid paralysis is produced. The development of the neurologic deficits under the affected zone which can be the cervical one leads to respiratory depression, vasomotor instability, dysfunction of the urinary bowle, the lowering of the rectal tonus. The most patients with CNS involvement develop the septic nonparalytic meningitis which manifest with headache, pain of the neck, back-pain, abdominal pain and pain of the extremities, fever, vomiting, lethargy, and irritability. A residual symptom of the polyomyelitis is the pain but also the disarthria, cramps, intolerance to cold [12,13].

Werdig-Hoffman Syndrome

The Werdnig Hoffman syndrome (spinal muscular atrophy) (Fig. 4) means the degradation of the anterior horn cells caused by the mtation of the gene for the motor neuron survival (SMN1) on 5q11-q13. In aproximatively one half of the patients there are missing both copies of the genes which are counting for the code of the inhibitory protein of neuronal (NAIP), which loss influences the severity of the disease, which is autosmal recessive, 50% from the children die before they are born. The maternal hystory reveals the lowering of the fetal movements and the pelvine presentation. Characteristic is the hyptonia, weaknes and symmetric muscular atrophy, deep tendon reflexes absent, fasciculations of the tongue and of the muscles, severe respiratory involvement, the involvement of deglutition. Articular hypermobility is explained bacuse the low muscle tone. Aspiration pneumonia can appear and scheletal diformities. The children are very attentive



Fig. 4. Spinal muscular distrophy

and have normal intelligence. Sometimes there can be associated cerebellar hypoplasia when the evolution is much more aggressive and the evolution is rapid to death [14, 15].

Pompe disease

Incidence is about 1 /14.000-1/300.000. It is a lysosomal systemic hereditary disease, characterized by the existence of a pregnant deficit of the enzyme α -glucosidase (AGA) in the human body and with the role to hydrolyse the glycogen from the cells. This disease is also called acid maltase deficiency or is called glycogen storage disease type II. Most affected are the anterior horn, the liver and the brain. The effect is a muscle weakness with degradation in time and give rise to severe motor deficiencies and respiratory failure.

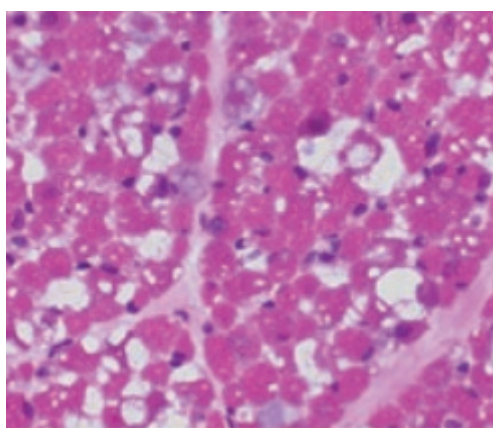


Fig. 5. Eosin hematoxylin staining with many vacuoles [18]

The diagnosis is put with muscle biopsy which shows a vacuolar myopathy (Fig. 5) but an easier method is the determining of the enzyme or the genetic diagnosis with the method dry blood spot (DBS). The onset of the disease is in the first month of life or the second month of life but frequently the diagnosis is made late after some months or even after the death of the patient. The rapid progressive form of the disease is characterized by: muscular dystrophy, marked hypotonia, hypertrophic cardiomyopathy and predominantly affection of the left ventricle and cardiomegaly, respiratory involvement with dyspnea and orthopnea and after that with respiratory insufficiency, recurrent respiratory infections, difficulties of feeding, hypoacuzia, hypersudoration, arrhythmia, failure to thrive, pleuresia, but with normal mental development. The first involved muscles are the proximal one and the paravertebral muscles and after that the diaphragm is involved which explain the symptoms of respiratory failure. The importance of

testing comes from the following reasons: the chance for a better life for the patient, the duty of informing the parents properly, the chance to offer health to a child, the knowledge of the genetic cause by the parents, the chance to prevent the suffering of the child and family. Even if this advantages exist there are much ethical discussions in relation to the idea of the screening in metabolic disease. Treatment varied in time from cardiac transplant to the medular transplant as also epinephrine and glucagon with the purpose to combat the intracellular glycogen deposits. At this time there is the enzyme replacement therapy. The disease is stopped in the stage that the patient was found. That's why early diagnosis is very important [16, 17].

Transient myasthenia gravis (MG) (Fig. 6)

Between 12-20% of the children born from the mothers with myasthenia gravis which have Anti AChR positive antibodies can exhibit the signs of transient neonatal myasthenia gravis. The cause is represented by the transfer of the specific antibodies of myasthenia gravis from the mother to the new-born (the antibodies to the receptor of acetylcholine which can get to the fetus through the placenta by an active transfer mechanism). There can exist also mothers with MUSK antibodies from the 10% mothers which have antiacetylcholine negative antibodies in the USA 30-40% of them are positive to the anti MUSK antibodies. The symptoms of the myasthenia gravis appear in the first days after the birth and can persist from some weeks to 2 months. This children present muscular hypotonia, weak cry, weakness of facial muscles, the sucking and feeding is made difficult the respiratory weakness and can present diplopia and palpebral ptosis. Sometimes it is necessary the emergency caesarian section because these pregnancies can be associated with polyhydramnios and the child have a weak intrauterine activity and

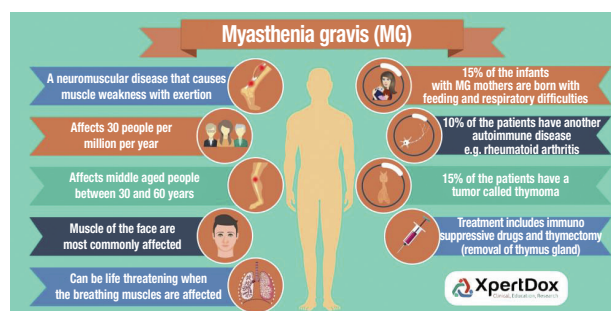


Fig. 6. Transient myasthenia gravis

he is swallowing more reduced quantities of amniotic liquid. Their life can be threatened if there is not made an intensive adequate intensive care and if they have not a correct diagnosis. To avoid births with such conditions it was proposed that mothers should undergo to plasmapheresis if they can give birth to children with all this involvements.

The diagnosis of the misthenia gravis transitory neonatal can be relised after the injection of 1,0 mg anticholinesterase (intramuscular or subcutaneous), also chlorure of edrofoniu (Tensilon), and the effect is seen after 10 minutes from the injection with the temporary cease of the symptoms. When the neonate is more severely affected than 0,1 mg of metilsulfat of neostigmine can be given with 20 minutes before the feeding and then a better sucking will appear and swallowing will appear and so the newborn is better nourished. A maintaining of Pyridostigmine 5 mg/kg in the days 10-14, also in the neonatal period and for the baby the cure with immunoglobulins intravenous can be made for 4 days.

Congenital Miasthenia Gravis

The congenital form of misthenia gravis is not determined by antibodies but is determined by genetic defects. This genetic defects are presynaptic and postsynaptic. This form is permanent and the mother doesn't have always myasthenia gravis. This form is different from the Eaton Lambert syndrome. The transmission of the disease is autosomal recessive. The child appears to be "hypoton" and it appears as a fail in the completion of the developmental milestones like the gaining of rolling or sitting in the vertical position. Some newborn can have episodes of drowning or respiration gasps. Ophthalmoplegia can be partial or complete but it's almost always symmetrical [19, 20].

Infantile botulism

The infantile botulism has as cause the exotoxine secreted by the *Clostridium botulinum*. The gastrointestinal tract of the newborn and the little child is a good culture medium, these events being more evident when the child has the age between 6 weeks and 6 months but there can exist also neonatal forms. Symptoms are represented by constipation which is the first sign of infantile botulism. But there can be added new signs as muscle lower tonus which appears in an acute or subacute manner and the child has problem with maintaining the head position, the crying is very weak and without power. The eyelids has the tendency to fall together with fatigability, sucking

difficulty and eating difficulties and palsies. Deep tendon reflexes are reduced or absent. The muscular progressive muscular weakness can lead to respiratory insufficiency, necessitating autolimited ventilatory support with the duration of 2-6 weeks. The severity of the disease can vary from sudden death to more easier cases with discrete hypotonia and difficulties in gaining weight. It can be confounded with spinal amyotrophy. The electromyographic methods helps to a better orientation of the diagnosis so the CMAP (compound muscle action potential) being with lower amplitude. If there is made a repetitive stimulation of the nerve with a higher frequency than it will be obtained an incremental response explained with the release of Ach because the Calcium ion has raised intracellular at presynaptic level. Paraclinical the presence of *Clostridium botulinum* is confirmed in the feces and the exotoxine is also present in the feces. The specific treatment with antitoxine can not be given to children which have infantile botulism because it actions on the germs which the child have in the digestive tract. A new treatment is with immunoglobuline for botulism [21, 22].

Hipermagnesemia

The hypermagnesemia of the newborn is produced secondary for the eclampsy with magnesium sulfate and appears at 6% from the children from the mothers treated, MG2 + inhibits the liberation of the acetyl choline and influences the parathormone of the newborn which impacts the release of the calcium which is necessary for muscular contraction. In newborn one effect is the lowering of the APGAR score under 6. The newborn present with weakness, hypotonia, weak crying, and high risk of respiratory insufficiency. On the other hand the administration of Magnesium sulfate intravenous antepartum will diminish the effects of cerebral palsy in the preterm born infants. The pediatric team and neonatologists which take care of the child after birth will be announced before the birth takes places and the child will be taken in surveillance in the moment of birth where it is assisted by the prepared team for the disorder which was announced [23, 24, 25].

Congenital myopathies

There are more forms of myopathic disorders in the neonate period. Three important forms are best known: central core disease, nemalinic myopathy and centro-nuclear myopathy (myotubular)

In the central core disease can present diminishing

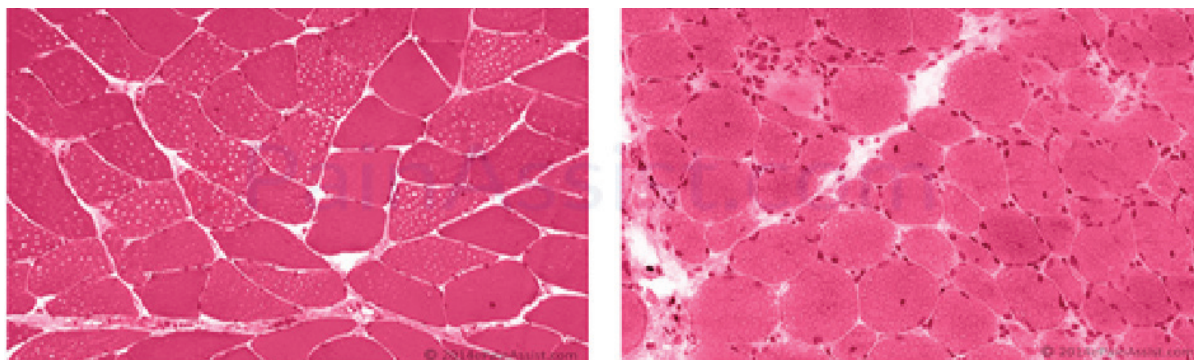


Fig. 7. Centronuclear myopathy in the left of the image with normal muscle and in the right image the muscle with centronuclear myopathy

of the fetal movements or fetal akinesy and paelvian presentation. The child appears hypotonic and delay of motor milestones especial of the walking. Typically the clinical picture consists of: hypotonia, hyporeflexia, facial palsy. Hypotonia is reduced in intensity of proximal type, there exists developmental delay and it can coexist with deformities of the spine, hip luxations, pes escavatus and pectus escavatus. Muscle biopsy brings the diagnosis where a sarcomeric disorganisation is observed and mitochondrias are absent in such fibers. The gene locus is at the level 19q13 and the modifications of the ryanodin receptor RYR1 were found in 40% of the families with the presence of this disorder. In parents of this children biopsy is made from the deltoid muscle [26,27] (fig.7).

In the nemalinic myopathy in the newborn sudden death can appear even if in adults there exist also very mild forms. Nemalinic myopathy was first described in literature in 1963. After the muscle biopsy the modifications can be observed with electronmicroscopy. The nemalinic body are localised in 80% of the cases int the nuclei of the muscle cells. When they are in the cytoplasm they are localised at the level of the Z zones. The values of the cratinkinase can be very high over 10.000 UI [28, 29, 30].

Centronuclear myopathy can be caused by the mutations of the dynamin 2 (DNM2). The dinamin is implied in endocytosis and the transmembranar transport. The clinical characteristics are associated to hypotonia with distribution in the legs and with facial weaknes, ogival palate and palpebral ptosis. Another form is determined by the mutations of the myotubuline. The centronuclear myopathy has 4 clinical forms which differ after severity, age of onset and the rapidity of disease progression [31, 32].

Congenital myotonic dystrophy (Steinert Disease)

The disease frequency is 1/3500 of newborns. The disease implies an innate error which affects the structure of the gene which determines the synthesis of the protienkinase of the miotonic dystrophy (DMPK), the locus of the gene being 19q 13.2 – 13.3. The transmission is autosomal dominant, which means that the girls and boys inherit in the same way and in the same percentage the mutation from the mother and the father and they can transmit it further in the same way. The prenatal diagnosis is made in the families where there exists a patient diagnosed with miotonic dystrophy. The prenatal diagnosis is made through punction of the placental choril vilosities or from the amniotic liquid. So the impact on the future child is known and the pregnancy is under good surveillance. Symptoms that we can see at birth: generalised severe muscular hypotonia, floppy infant aspect, muscle atrophies, breathing difficulties, difficulties of sucking and swallowing, clumb foot, unexpressive face, and a great risk of death in the first year of life because of respiratory failure or cardiac failure. This pregnancies and births associates polihydramnios (because the child is swallowing very little liquid in the abdomen of the mother) and prematurity. The feeding difficulties are explained because of the weakness in the lips of this children. The facies is myopathic and has a anteverted philtrum. In the case which are born directly with respiratory failure it is necessary to introduce IPPV (intermitent possitive pressure ventilation) beginnnign from early after the birth of the child. The evolution of the disease is biphasic because the myotonic events appear later even though on the electromogram we can see modification after the child is 1 year old [33, 34].

Congenital muscular dystrophy due to merosine deficiency

Muscle dystrophy with merosine deficiency is

due to autosomal recessive transmitted disorder. The onset is under the age of 2 and is a congenital muscle dystrophy so it is present from birth, when it appears hypotone accompanied by rigidity of the articulations. It can be accompanied by mental retardation but it is not a rule. Merosine is a component of the laminin 2, and merosine is a polypeptidic chain. The laminin 2 is one of the components of the basal membrane of the muscle cells and Schwann cells, but merosine is present also in other tissues of the human body. The gene for laminin is located at the 6q2 chromosome and is called LAMA 2. Merosine deficiency is present all over the world. Merosine is also a binding compound between the complex dystrophine glycoprotein from the muscle and the extracellular matrix. Merosine is also found in the basal membrane of the cerebral blood vessels. So the patients can have white matter changes on MRI sequences [3] (Fig. 8).

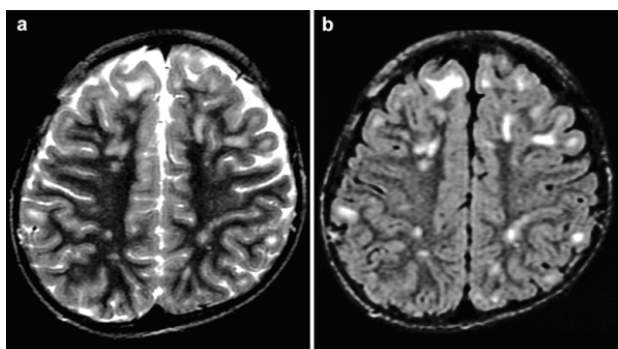


Fig.8. Modifications situated focal in the cerebral white mater of the frontal and parietal lobes. a) image in the T2 axial sequence on MRI b) image on the FLAIR sequence in a 9 year old child [3]

PARACLINICAL INVESTIGATIONS

Imaging investigations: CT scan, MRI of the head and neck and spine, transfontanelar echography, which can reveal the presence of hydrocephalia, malformations of the head and spine, cortical dysplasia, tumours, disorders of neuronal migration and others.

Abdominal ultrasound which can reveal hepatosplenomegaly in the cases of storage diseases or abdominal tumours, in paraneoplastic syndromes.

Chest X ray and MRI of the chest and heart. EKG.
Lab tests Hemolecogram, ASAT, ALAT, urrea

creatinine level, urine exam, ionogram. For the revealing of anemia. TORCH investigations, genetic tests (genetic diseases) metaolic screening (urinary aminoacids, lactic and pyruvic acid, ASTRUP) amoniemia.

Creatinkinase and LDH level.

EMG for nerve conduction studies and miogram for plynuropathies. EMG is preferred after the age of 6 months of age. Muscle biopsy and fibroblast cell biopsy for metabolic disorders [35].

TREATAMENT

The treatment targets the specificity of the underlying disease like the pompe disease is and where the enzymatic replacement therapy is needed. Another target is the treatment of the associated disabilities like hypoacusia is, the disorders of the eyes, and the pysiotherapy. Important is also the speech therapy. It is important to know the genetic prognosis of the child, the implications for the hole family and for the future pregnancies and the other offsprings which can appear and the knowing of all aspects by the family which is a cotheraput in role [1]. In cases of children who associate fragile X syndrome and autism, folic acid therapy was tried [36].

CONCLUSIONS

Many causes of the hyptonia can not be complete elucidated and eradicated but the quality of life of this children can be ameliorated. The accent must be put on the pluridisciplinary investigations and consultations like pediatric, neonatology, orthopedic, neurosurgery, neurologic, genetic consult, psychiatric and psychologic evaluations. Even if the team is wide spreaded, the data of the patients can be transmitted electronically with the purpose to diminish the difficulties of the move of the child and parent from one place to another and some consultations can be given online, and in the most of the cases the genecitian is the manager of the case and he keeps in touch with all the specialists. The members of the team must know each other and have formal and informal meetings or even virtual meetings. The parents need to be educate to observe the child and to report each modification of muscular tone.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Darja Paro-Panjan, MD, MSc; David Neubauer, MD, PhD Congenital hypotonia: is there an Algorhytm. Journal of child Neurology Vol 19 issue 6,2004
2. Laugel, V., Cossée, M., Matis, J. et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 167, 517–523 (2008).
3. Leite, C.C., Lucato, L.T., Martin, M.G.M. et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr Radiol* 35, 572–579 (2005).
4. Charles J. Epstein Epstein C.J. (1989) Down Syndrome. In: Abnormal States of Brain and Mind. Readings from the Encyclopedia of Neuroscience. Birkhäuser, Boston, p43-p44
5. Garber, K., Visootsak, J. & Warren, S. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet* 16, 666–672 (2008).
6. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, FU YH et col. Identification of a gene FMR1, containing a CGGRepeat Coincident with a breakpint Cluster Region Exhibiting Length variation iin Fragile X sundrome Cell vol 65 issue 5 may 1991 p905-914
7. G Trifiro, C Livieri, L. Bosio, L. Gargantini. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader Willi Syndrome Acta Pediatrica Nurturing The Child vol 23 issue 9 sept 2003 pages 1085-1089.
8. Rosen JA Paroxysmal Choreoathetosis Associated with Perinatal Hypoxic Encephalopathy Arch Neurol. 1964; 11(4): 385-387.
9. Lee YJ, Huang FY, Shen EY, Kao HA et col. Neurogenic diabetes insipidus in children with hypoxic encephalopathy: six new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* (1996) 155:245-248
10. Serrano M, Ara JR, Fayed N, Alarcia R, Latorre A. Hipoxic encephalopathy and cortical laminar necrosis. *Rev. Neurol.* 2001 May 1-15;32(9)843-7
11. John F. Mills JF, Dargaville PA, Coleman LT, Rosenfeld JV, Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging The Journal of Pediatrics Volume 138, Issue 1, January 2001, Pages 105-108
12. DARIA A. TROJAN, MD, MSc,1 and NEIL R. CASHMAN, MD2 POST-POLIOMYELITIS SYNDROME Muscle & Nerve vol 31 issue 1 january 2005p.6-19
13. JOSEPH L. MELNICK, ERNEST W. SHAW,+ AND EDWARD C. CURNEN. A Virus Isolated from Patients Diagnosed as Non-Paralytic Poliomyelitis or Aseptic Meningitis. *Experimental biology and Medicine* volume 71, issue 3 1949
14. Arthur G. Weinberg Joel B. Kirkpatrick Cerebellar Hypoplasia in Werdnig-Hoffmann Disease *Developmental medicine and chid neurology* vol 17 issue 4 august 1975 p511-516
15. Prabhu D. Emmady; Jeffrey Bodle. Werdnig Hoffmann Disease Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
16. Kishnani PS, Steiner RD , Bali D, Berger K, Byrne BJ, et col. Pompe disease diagnosis and management guideline *Genetics in Medicine* volume 8, pages267–288(2006)
17. Weinreich SS, Rigter T, Geertruida van El , Dondorp WJ et col. Public support for neonatal screening for Pompe disease, a broad-phenotype condition *Journal of Rare Diseases* 2012, 7:15
18. Alexander Peter Murphy and Volker Straub Murphy A.P., Straub V. (2018) Pompe Disease. In: Burlina A. (eds) *Neurometabolic Hereditary Diseases of Adults*. Springer
19. Oscar Papazian, MD Transient Neonatal Myasthenia Gravis *Journal of Child Neurology* , 1992vol 7 issue 2 p135-141
20. Peter O'Carroll, MD,* Tulio E. Bertorini, MD,* Gladly Jacob, MD,* Christopher W. Mitchell, MD,* and Justin Graff, MD† Transient Neonatal Myasthenia Gravis in a Baby Born to a Mother With New-Onset Anti-MuSK-Mediated Myasthenia Gravis *Journal of CLINICAL NEUROMUSCULAR DISEASE* Volume 11, Number 2 December 2009 p69-71
21. Cornblath DR, Sładky JT, Summe AJ, Clinical electrophysiology of infantile botulism *Muscle&Nerve* Vol 6 issue 6 August 1983, p448-452,,
22. G E Smith, F Hinde, D Westmoreland, P R Berry and RJ Gilbert Infantile botulism *Arch Dis Child* 1989 64: 871-872,, Jackson L, Madan-Khetarpal S, Naik M, Michaels MG, Riley M, Infant botulism in the very young Neonate: A case series *AJP Rep* 2017 Jul 7(3) :e163-e166
23. Donovan EF, M.D., Tsang RC, Steichen JJ, Strub RJ. Neonatal hypermagnesemia: Effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis *The Journal of Pediatrics*, vol 96 issue 2 February 1980, p305-310
24. Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, Savani RC, Leveno KJ Neonatal Effects of Magnesium Sulfate Given to the Mother *Am J Perinatol* 2012; 29(10):795-800,,
25. Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H, The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study *J perinatol* Nov-Dec 1998; 18 (6 Pt1) :449-54
26. Romero RB, Monnier N, Viollet L, Cortey A, Chevally M, Leroy JP et col. Dominant and recessive central core disease associated with RYR1 mutations and fetal akinesia *Brain* vol126 issue 11 november 2003
27. „Avila G, O'Brien J, Dirksen RT, Excitation -contraction uncoupling by a human central core disease mutation in the ryanodine receptor *PNAS* March 27, 2001 98 (7) 4215-4220
28. Norton P, Ellison P, Sulaiman AR, Harb J, Nemaline myopathy in the neonate *Neurology* 1983, ; 33(3),,,
29. Rodney D. McComb, M.D.,* William R. Markesbery, M.D., and William N. O'Connor, M.D., Lexington, Ky. Fatal neonatal nemaline myopathy congenital anomalies *The Journal of Pediatrics* vol94, January 1979, p47-51
30. Richard J. Barohn,* Carlayne E. Jackson And Kathleen S. Kagan-Hallet- Neonatal 0960-8966(94)Eo003--Q Nemaline Myopathy With Intranuclear Rods *Neuromusc. Disord.*, Vol. 4, No. 5/6, pp. 513 520, 1994
31. Bitoun M, Bevilacqua JA, Prudhon B, Maugeenre S, Taratuto AL Dynamin 2 Mutations Cause Sporadic Centronuclear Myopathy with Neonatal Onset *Annals of Neurology* vol 62 issue 6 dec 2007 p666-670
32. T. N. K. Raju, D. Vidyasagar, Marcelino G. Reyes and Sudhansu Chokroverty, Centronuclear Myopathy in the Newborn Period Causing Severe Respiratory Distress *Pediatrics* January 1977, 59, (1) 29-34
33. G Wessstrom Benisch J J Scholin Congenital myotonic Dystrophy Incidence, Clinical Aspects, and Early prognosis *Acta pediatrica nurturing the child* vol 75 issue 5 sept 1986 p849-854
34. MA Rutherford JZ Heckmatt V Dubovitz Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival *Archives of Disease in Childhood*, 1989, 64, 191-195
35. Braga SE, Gerber A, Meier C, Weiersmuller A, Severe neonatal asphyxia due to X-linked centronuclear myopathy, *European Journal of Pediatrics*, 150, p132-135 (1990)
36. Cristopher gilberg, Jan Wahlstrom, Rustan Johansson, et col. Folic acid as an adjunct in the treatment of children with the autism fragile X Syndrome (AFRAX) *Developmental Medicine & Child Neurology* oct 1986

Piciorul plat funcțional

Functional flat foot

Ligia Robănescu

REZUMAT

Piciorul plat funcțional se întâlnește la peste 95% dintre cazurile cu picior plat prezentate la consultații. În general sunt copii de 1-5 ani ai căror părinți sunt speriați de absența arcului longitudinal intern bine conturat.

Excluzând cazurile de paralizie cerebrală, afecțiuni neuro-musculare, sinostoze, sincondroze ale talusului posterior, etc., prezența unui picior plat nedureros, flexibil, lipsa oboselii la parcurgerea unor distanțe medii, nu pune problema unui tratament kinetic sau ortetic.

De notat și faptul că piciorul plat cu transmitere genetică nu răspunde la tratament.

Copilul mic trebuie lăsat fără încălțăminte în casă, iar în exterior încălțăminte ușoară, flexibilă.

Cuvinte cheie: picior plat funcțional, arc longitudinal intern, mers temporar modificat, încălțăminte adecvată, lipsa tratamentului kinetic și ortetic.

SUMMARY

Functional flat foot is found in over 95% of flat foot cases presented at consultations. Generally, there are children aged 1-5 whose parents are preoccupied by the absence of a well-defined internal longitudinal arch.

Excluding cases of cerebral palsy, neuromuscular disorders, synostosis, synchondrosis of the posterior talus, etc, the presence of a painless, flexible flat foot, lack of fatigue at medium distances, does not pose a problem of kinetic or orthotic treatment.

It can also be noted that the flat leg with genetic transmission does not respond to treatment.

The young child should be left without shoes in the house and light, flexible shoes outside.

Keywords: functional flat foot, internal longitudinal arch, temporarily altered gait, appropriate footwear, lack of kinetic and orthotic treatment.

Multitudinea consultațiilor privind suspiciunea de picior plat și inutilitatea unor tratamente în majoritatea cazurilor, impune o clarificare, mai ales că unul din 7 copii nu va dezvolta niciodată o boltă plantară evidentă, existând o transmitere genetică în acest sens.

În jurul vârstei de 1 an - apare verticalizarea copilului, piciorul fiind în mod natural încă plat, ceea ce sperie unii părinți [1].

Între 1-5 ani se formează mersul. La 5 ani piciorul este osificat, apare scafoaidul.

În această perioadă se evită prescrierea susținătoarelor plantare, iar copilul va fi încălțat cu încălțăminte normală, flexibilă, iar în casă va fi lăsat fără încălțăminte pentru a se forma bolta longitudinală internă (arcul longitudinal intern) prin torsiunea dintre antepicior și piciorul posterior [2].

Există tulburări în perioada de învățare a mersului și anume: mers cu picioarele în adducție, mers pe vârfuri, care în mod normal vor dispărea. Evident, examinarea copilului va înlătura existența unui picior strâmb varus echin, paralizia cerebrală, sau alte afecțiuni neurologice [3].

În aceste situații pasagere, nu se vor prescrie susținătoare plantare, nici purtarea copilului cu încălțăminte inversată (dreptul în stângul), obicei care încă persistă deși este foarte dăunător.

Mai trebuie amintit faptul că în plan frontal există o evoluție fiziologică a poziționării genunchilor la sugar: la nou născut există genu varum moderat, între 1an ½ - 2 ani apare o aliniere, între 2 ani - 3 ani apare un genu valgum, urmând o altă aliniere între 4 și 6 ani.

Deci nu este nevoie de exerciții corective pentru alinierea acestor posturi.

La vârsta de 13-14 ani la fete și 12 ani la băieți, creșterea piciorului este terminată și este necesară o evaluare a picioarelor [4]: evaluare a piciorului posterior (valgus sau varus); pronosupinația; flexia dorsală a piciorului; flexia plantară a piciorului; rotația externă și internă a piciorului; adducția antepiciorului; cavus-ul.

Bilanțul funcțional: mersul pe vârfuri; mersul talonat; mersul pe teren accidentat; derularea pasului; forța inversiei și eversiei.

Centrul "Ina Therapy", București

Adresa de corespondență:

Ligia Robănescu, e-mail: lrobanescu@gmail.com

Centrul "Ina Therapy", Bucharest

Adresa de corespondență:

Ligia Robănescu, e-mail: lrobanescu@gmail.com

Există variante ale picioarelor plat banale: picioarul plat flexibil (unde bolta longitudinală apare la ridicarea pe vârfuri) și picioarul plat rigid, unde nu se conturează bolta și care va necesita un examen mai amănunțit.

La un picior plat banal s-ar putea depista și o ușoară retracție a tendonului achilian, primul simptom al unei paralizii cerebrale.

Un picior plat idiopatic, cu mobilitate bună, nedureros la parcurgerea unor distanțe medii, nu se tratează.

Un picior plat rigid, dureros la mers prelungit, trebuie analizat amănunțit, inclusiv radiologic.

Uneori mobilitatea și flexibilitatea picioarelor sunt invers proporționale cu purtarea încălțămintei care poate genera chiar deformări.

La populațiile care în general nu poartă încălțămintă, bolta longitudinală este foarte bine dezvoltată, iar antepicioarul este mai lat.

Un studiu al creșterii picioarelor până la 6 ani a demonstrat că: între 12-18 luni încălțămintea trebuie schimbată lunar cu ½ număr. După 18 luni piciorul crește cu ½ număr la fiecare 3 luni până la vârsta de 30 luni. Apoi, până la 4 ani piciorul crește cu ½ număr la fiecare 4 luni, iar între 4 și 6 ani piciorul crește cu ½ număr la fiecare 6 luni. De la această vârstă creșterea diminuează treptat.

Părinții trebuie să cunoască aceste lucruri, căci o încălțămintă neadaptată generează dureri, tulburări de mers prin presiuni asupra picioarelor [1, 4].

În cazul examinării unui picior plat se vor respecta următoarele:

1. Se va cere copilului să se ridice pe vârfuri sau să prindă o foaie de hârtie cu halucele. În aceste condiții va apărea bolta plantară în cazul unui picior funcțional.

2. Din ortostatism i se va extinde halucele de către examiner și va apărea bolta longitudinală la un picior normal (semnul Jack).

3. Examinarea picioarelor în decubit dorsal poate evidenția de multe ori dispariția aspectului de picior plat.

4. Se va mobiliza articulația subastragaliană pentru a observa pronosupinația și a elimina existența unei sinostoze.

5. Se va căuta existența unei limitări a flexiei dorsale a picioarelor sau o simplă tensiune a tendonului achilian.

6. Se va căuta un eventual dezechilibru muscular între peronieri și gambieri, deasemenea între extensori și tricepsul sural.

7. Se va aprecia piciorul posterior, intensitatea unui

valgus – a se nota dacă după ridicarea pe vârfuri valgusul dispăre/există.

8. Se va analiza mersul, dacă balansul membrelor superioare este normal, dacă rulara pasului există.

9. Din sprijin unipodal se vor examina săriturile pentru aprecierea coordonării.

10. Se va aprecia forța tricepsului sural.

Mersul are efect stimulant pentru tonusul muscular intrinsec al picioarelor și pentru jocul musculaturii lungi.

Hipotonia musculară și hiperlaxitatea articulară a sugarului explică piciorul plat fiziologic la această vârstă. Aplatizarea plantară poate fi directă sau calcaneul antrenează blocul calcaneo-pedios în valgus. Reductibilitatea acestuia este de cele mai multe ori spontană.

Dacă piciorul valg este ireductibil, se poate ajunge la un picior plat congenital [5].

Evident, se vor elimina maladiile neurologice, sinostozele sau sincondrozele talusului posterior.

Oricum, studiile radiologice au demonstrat că bolta longitudinală internă se dezvoltă în primii 10 ani de viață.

Examinarea a 3600 de recruți în Canada a dovedit că picioarele plate flexibile nu au produs limitări funcționale câtă vreme există o mobilitate bună și forță musculară normală. Aplatizarea arcului longitudinal nu s-a modificat deși au purtat susținătoare plantare sau ghete ortopedice toată copilăria [6].

În privința tratamentului, kinetoterapia își găsește indicația numai în cazurile de picior plat asociat cu o contractură tricipitală sau picior plat cu valg calcanean și hiperlaxitate articulară. Picioarul plat flexibil, nedureros nu se tratează [1,3,7]. De asemenea, kinetoterapia indicată de unii terapeuți pentru așa zis picior plat la sugari este penibilă și periculoasă.

Ortezarea sub vârsta de 4 ani a picioarelor plat funcționale este incorectă, inefficientă și produce uneori stres emoțional copilului.

Copilul va fi pus să meargă desculț în casă, iar în exterior cu încălțămintă ușoară, flexibilă, nu cu carâmb înalt sau talpă rigidă, care riscă să-l întârzie mersul independent și predispune la hiperlaxitate articulară [3, 8].

De asemenea, premergătorul nu este recomandat, favorizând hipotonie musculară și întârziere a mersului.

Ortezarea se indică numai unui picior plat flexibil, cu genu valgum și torsiune tibială externă, cu dureri la nivelul gambei, al picioarelor și oboseală la un efort fizic mediu.

De reținut:

- 96 % dintre copiii sub 4 ani au picior plat fiziologic care nu se tratează;
- Se tratează copiii cu picior plat dureros, rigid (2% din cazuri);

- Piciorul plat cu transmitere genetică nu se corectează cu tratament;
- Susținătoarele plantare sunt dăunătoare sub vârsta de 4 ani [3].

*

**

The multitude of consultations on the suspicion of flat feet and the futility of some treatments in most cases, requires clarification, especially since one in 7 children will never develop an obvious plantar arch, as there is a genetic transmission in this regard.

Around the age of 1 year - verticalization of the child occurs, the leg being naturally still flat, which can be an issue for some parents [1].

Between 1-5 years the gait is formed. At 5 years the foot is ossified, and the scaphoid appears.

During this period, the prescription of plantar supports is avoided, and the child will be wearing normal, flexible shoes, and in the house he will be left without shoes to form the internal longitudinal vault (internal longitudinal arch) by the torsion between the forefoot and the hind leg [2].

There are disorders in the learning period of walking, namely: walking with adduction feet, walking on tiptoes, which will normally disappear. Obviously, the examination of the child will remove the existence of a crooked leg varus echinus, cerebral palsy, or other neurological disorders [3].

In these transient situations, no plantar supports will be prescribed, nor the wearing of the child with the shoes upside down (right to left), a habit that still persists although it is very harmful.

It also has to be remembered that in the frontal plane there is a physiological evolution of the knee positioning in the infant: in the newborn there is a moderate varum gene, between 1 and a ½ to 2 years of age an alignment appears, between 2 to 3 years of age a valgum gene appears, following another alignment between 4 to 6 years of age. So there is no need for corrective exercises to align these positions.

At the age of 13-14 in girls and 12 years in boys, leg growth is complete and a foot assessment is required [4]: evaluation of the hind leg (valgus or varus); pronosupination; dorsiflexion of the foot; plantar flexion of the foot; external and internal rotation of the foot; adduction of the forefoot; cavus site.

Functional balance: walking on peaks; heeled

walking; walking on rough terrain; taking the step; force of inversion and eversion.

There are variants of the common flat foot: the flexible flat foot (where the longitudinal arch appears when lifting on tiptoes) and the rigid flat foot, where the arch does not contour and which will require a more detailed examination.

In a common flat foot, a slight retraction of the Achilles tendon, the first symptom of cerebral palsy, could be detected.

An idiopathic flat foot, with good mobility, painless to cover medium distances, will not be treated.

A stiff flat foot, painful on prolonged walking, should be analyzed in detail, including radiologically.

Sometimes the mobility, the flexibility of the foot is inversely proportional to the wearing of the shoe, which can even generate deformities.

In populations that generally do not wear shoes, the longitudinal arch is very well developed and the forefoot is wider.

A study of the growth of the foot up to 6 years off age showed that: between 12-18 months the shoes must be changed monthly by ½ number. After 18 months, the foot increases by ½ every 3 months until the age of 30 months. Then, up to 4 years of age the foot increases by ½ number every 4 months, and between 4 to 6 years of age the foot increases by ½ number every 6 months. From this age the growth gradually decreases. Parents need to know these things, because unsuitable footwear causes pain, gait disorders due to pressure on the foot [1, 4].

When examining a flat foot, the following must be evaluated:

1. The child will be asked to stand on tiptoes or to catch a sheet of paper with the hallux. Under these conditions, the plantar arch will appear in the case of a functional leg.

2. From the orthostatism, the hallux will be extended by the examiner and the longitudinal vault will appear to be like that of a normal leg (Jack sign).

3. Examination of the legs in supine position can

often highlight the disappearance of the flat foot appearance.

4. The subtalar joint will be mobilized to observe the pronosupination and eliminate the existence of a synostosis.

5. Look for a limitation of the dorsiflexion of the foot or a simple tension of the Achilles tendon.

6. A possible muscular imbalance will be sought between the peronals and the gambiers, also between the extensors and the sural triceps.

7. The back leg will be evaluated, the intensity of a valgus - note if after lifting on the tips the valgus disappears / exists.

8. The gait will be analyzed, if the balance of the upper limbs is normal, if the running of the step exists.

9. From unipodal support, jumps will be examined to assess coordination.

10. The strength of the sural triceps will be evaluated.

Walking has a stimulating effect on the intrinsic muscle tone of the leg and the play of long muscles.

Muscle hypotonia and joint hyperlaxity of the infant explain the physiological flat foot at this age.

Plantar flattening can be direct or the calcaneus causes the calcaneus-pedios block in the valgus. Its reducibility is often spontaneous.

If the valgus foot is irreducible, a congenital flat foot can be reached [5].

Obviously, neurological diseases, synostoses or synchondrosis of the posterior talus will be excluded.

However, radiological studies have shown that the internal longitudinal vault develops in the first 10 years of life.

Examination of 3,600 recruits in Canada showed that flexible flat feet did not produce functional

limitations as long as there is good mobility and normal muscle strength. The flattening of the longitudinal arch did not change although they wore plantar supports or orthopedic boots their entire childhood [6].

Regarding the treatment, physical therapy is indicated only in cases of flat foot associated with a triceps contracture or flat foot with calcaneus valgus and joint hyperlaxity. Flexible, painless flat foot will not be treated [1,3,7]! Moreover, the physiotherapy indicated by some therapists for the so-called flat foot in infants is embarrassing and dangerous!

Functional flat foot orthosis under the age of 4 is incorrect, inefficient and it can sometimes cause emotional stress to the child.

The child will be made to walk barefoot in the house, and outside with light, flexible shoes, not with high heels or a rigid sole, which risks delaying his independent walking and predisposes to joint hyperlaxity [3,8]. In addition, the forerunner is not recommended, as it favors muscular hypotonia and gait delay.

Orthosis is indicated only for a flexible flat foot, with valgus knee and external tibial torsion, with pain in the leg, and leg fatigue at medium physical exertion.

To be remembered :

- 96% of children under 4 years of age have an untreated physiological flat foot.
- Treat children with painful, stiff flat feet (2% of cases).
- The genetically transmitted flat foot is not corrected with treatment.
- Plantar supports are harmful under the age of 4 [3].

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY:

1. Dimeglio A. L'examen du pied en orthopedie pediatrique în Le pied de l'enfant et de l'adolescent sous la direction de A. Dimeglio, Ch. Herisson, L. Simon. Ed. Masson 1998, p. 51-57
2. Brigaud F. Corriger le pied sans semelle. Ed. Desiris 2015, p.13-18, 135-138
3. Jianu M. Patologia ortopedică a copilului până la vârsta de 7 ani. Ed. Pro Editură și Tipografie Buc., p.51-61
4. Dimeglio A. Le pied plat: les grands concepts en "Le pied de l'enfant et de l'adolescent" - sous la direction de : A. Dimeglio, Ch. Herisson, L. Simon. Ed Masson 1998, p.97-101
5. Bensahel H, Desgrippes Y, Themar Noel. Facteurs etiologiques du pied plat în " Le pied de l'enfant et de l'adolescent- sous la direction de: A. Dimeglio, Ch. Herisson, L. Simon. Ed. Masson 1998. P.105-106
6. Cigala F, Capuano L. Histoire naturelle du pied plat valgus idiopathique - în Le pied de l'enfant et de l'adolescent sous la direction de: A. Dimeglio, Ch. Herisson, L. Simon. Ed. Masson 1998, p.101-104
7. Bracq H, Violas P. Les pieds plats de l'enfant - în "Le pied de l'enfant - chirurgie et orthopedie" dirije par D. Moulies și A. Tanguy. Ed. Sauramps Medical 2001, p.97-103
8. Wenger DR. et al. Corrective shoes and inserts as a treatment for flexible flatfoot in infants and children- J Bone Joint Surg. 1989; 71 (A): 800-810

Aspecte clinico-electroencefalografice și principii de tratament la copiii cu spasme epileptice

Clinical-electroencephalographic aspects and treatment principles for children with epileptic spasms

Ludmila Feghiu^{1,3}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Călcâi^{1,2}, Nadejda Lupușor¹, Corina Grîu¹, Ludmila Cuzneț^{1,2}, Stanislav Groppa^{1,3}

REZUMAT

Introducere: Spasmele epileptice (SE) sunt comune sindromului West (SW), o encefalopatie devastatoare, frecventă la copiii până la 2 ani, de etiologii variate, cum sunt: modificările structurale ale creierului și cele cromozomiale, bolile metabolice, uneori – cauze neidentificate încă. Examenul clinico-electroencefalografic rămâne a fi criteriul de bază în confirmarea diagnosticului. **Scopul** acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii. **Material și metode:** Studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); peste 1 an (3 cazuri), examinați în baza anamnezei și filmărilor video. Au fost evaluate și am pus în discuție manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG). **Rezultate obținute:** Diagnosticul SE s-a bazat pe prezența SE (89,5%), caracterul lor repetitiv (79%), apariția preferențial la trezire (68,4%). S-a notat o incidență crescută la băieții (68,4%). SE la debut: spasmul pleoapelor (15,8%) sau a mușchilor feței (10,5%); încordări ale mușchilor gâtului (21%); încordarea trunchiului (21%); spasmele membrelor – în flexie (15,8%), în extensie (10,5%), mixte (5,4%); spasme izolate (57,9%), simetrice (26,3%), asimetrice (15,8%). SE atipice – frecvent la sugari (79%). Retardul mental a anticipat SE (84,2%), relaționând cu debutul precoce al lor (89,5%). EEG la debut: traseu burst suppression (15,8%); hipsaritmie tipică (36,8%), hipsaritmie modificată (31,6%), hipsaritmie cu modificări epileptiforme focale (10,5%), lipsa modificărilor epileptiforme (5,3%). **Concluzii:** Suspectarea SW la etape timpurii se face prin prezența oricăror tipuri de spasme, asociate cu o mare varietate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Recunoașterea precoce a SE și a etiologiilor SW este primordială pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psihomotor.

Cuvinte cheie: spasme epileptice, sindrom West, electroencefalografie

SUMMARY

Introduction: Epileptic spasms (ES) are common in West syndrome (WS), a devastating encephalopathy, common in children up to 2 years, of various etiologies, such as: structural and chromosomal changes of the brain, metabolic diseases, sometimes - causes not yet identified. Clinical-electroencephalographic examination remains the basic criterion in confirming the diagnosis. **The aim** of this study is to recognize the clinical-electroencephalographic manifestations in ES at early stages, to help the specialists involved in the early detection of the disease. **Material and methods:** Retrospective study on a group of 19 children with ES, aged up to 2 years, distributed as follows: 1-3 months (4 cases); 3-6 months (7); 6-12 months (5); > 1 year (3 cases), examined based on the anamnesis and video recordings. The clinical manifestations and the characteristics of the electroencephalographic (EEG) pathways were evaluated and discussed. **Results obtained:** The diagnosis of ES was based on the presence of ES (89.5%), their repetitive nature (79%), the preferential appearance on waking (68.4%). There was an increased incidence in boys (68.4%). ES at onset: spasm of the eyelids (15.8%) or facial muscles (10.5%); neck muscle strains (21%); trunk tension (21%); limb spasms - in flexion (15.8%), in extension (10.5%), mixed (5.4%); isolated spasms (57.9%), symmetrical (26.3%), asymmetric (15.8%). Atypical ES - common in infants (79%). Mental retardation anticipated ES (84.2%), relating to their early onset (89.5%). EEG at onset: burst suppression path (15.8%); typical hypsarhythmia (36.8%), modified hypsarhythmia (31.6%), hypsarhythmia with focal epileptiform changes (10.5%), lack of epileptiform changes (5.3%). **Conclusions:** WS is suspected in the early stages by the presence of any type of spasms, associated with a wide variety of electroencephalography and neuropsychic depression. Early recognition of ES and WS etiologies is paramount for the differentiated choice of antiepileptic drug and the prevention of psychomotor disability.

Keywords: epileptic spasms, West syndrome, electroencephalography

¹ Departamentul de Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

¹ State University of Medicine and Pharmacy “N. Testemițanu”, Republic of Moldova

² IMSP Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova

³ IMSP IMU National Center of Epileptology, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Feghiu Ludmila, e-mail: ludmilabcernica@mail.ru

Adresa de corespondență:

Feghiu Ludmila, e-mail: ludmilabcernica@mail.ru

INTRODUCERE

Spasmele epileptice (SE) sunt convulsii cu caracteristici inconfundabile, care constau în contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă a mușchilor proximali și trunchiului, ce duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu undă lentă tranzitorie și o perioadă de atenuare ulterioară [1]. De obicei, SE apar în serie, dar pot fi și sporadice. Grupurile de SE cresc gradat în frecvență și intensitate, ating un apogeu și apoi scad treptat înainte de a se opri. Unele SE se pot manifesta cu realizarea doar de grimase, deviere a ochiului și din cap; ele pot fi, de asemenea, subclinice; se numesc SE „subtile”. În alt mod, SE pot apărea concomitent cu diverse manifestări focale care pot implica membrele, capul sau ochii; uneori SE se pot exprima cu caracteristici comportamentale și vegetative.

Debutul de cele mai dese ori este în primul an de viață, cu o incidență estimată între 2-5 / 10.000 de nașteri vii [2]. SE sunt asociate cel mai frecvent cu sindromul West (WS), un sindrom definitoriu unei epilepsii electroclinice, o encefalopatie devastatoare, cu debut în copilărie și caracterizat printr-o triadă clinică: (I) spasme flexoare sau extensoare clinice, care implică adesea extremitățile și capul / gâtul; (II) hipsaritmie la înscrierile electroencefalografice (EEG); și (III) dizabilitatea intelectuală ulterioară sau concomitentă [3, 4]. În consensul Delphi, nu este necesară întârzierea în dezvoltare [5]. Este esențial de menționat faptul că, deși sindromul West și spasmele infantile sunt discutate frecvent în mod interschimbabil, spasmele infantile pot data fără întârziere în dezvoltare și, uneori, chiar și fără hipsaritmie. Hipsaritmia este o înregistrare electroencefalografică caracteristică și acestui sindrom, un model haotic caracterizat prin unde lente de înaltă amplitudine ($> 300 \mu V$) și focare multiple cu vârf independent [6]. SE au fost descrise și în mod independent de SW, dar sindroamele de epilepsie asociate rămân să fie încă explicate. În 1987, Gobbi și colaboratorii au descris un tip particular de SE, spasme periodice, care diferă de tipul SW tipic, deoarece apar de obicei în copilărie și constau dintr-o serie de spasme în urma unei convulsii focale, fără hipsaritmie la înregistrarea EEG [7]. Camfield și colegii săi [8], mai târziu, au documentat apariția continuă a SE în adolescență la copiii care au prezentat SW la început. Eisermann și colegii [9] au raportat 22 de copii cu „SE criptoge cu debut tardiv” și un grup

de copii cu caracteristici electroclinice similare. Acești copii s-au prezentat începând cu vârsta de 1 an, cu crize tonice sau mioclonice scurte care semănau cu spasme bazate pe revizuirea caracteristicilor video și a urmărilor poligrafice, însă fără hipsaritmie tipică. Ei au propus termenul „encefalopatie epileptogenă infantilă cu debut tardiv”. Auvin și colab. au raportat 19 pacienți cu SE cu debut tardiv. Un studiu mare, într-un singur centru, care a studiat 150 de sugari cu spasme infantile, a evaluat rezultatul pe termen lung al acestora [10,11]. Ca urmare, 22% din acest grup au decedat, 16% au urmat școala normală, iar restul au necesitat sprijin pentru învățare școlară sau îngrijire, iar 34% sever afectați. 55% au continuat să dezvolte alte tipuri de convulsii, iar 47% au prezentat tulburări de neurodezvoltare. În general, autorii au evidențiat dezvoltarea neurodizabilității asociate la majoritatea copiilor care au avut spasme infantile [11]. Acest lucru a fost susținut în continuare de studiul epidemiologic al lui Riikonen efectuat la pacienții cu SE în Finlanda [12]. Prognostic rezervat au avut copiii la care SE au debutat precoce, durata lungă a spasmelor și prezența întârzierii dezvoltării la debut. Dar sugarii cu „etiologie neidentificată” au avut un prognostic mai bun [11, 12].

Etiologia SE variază. Din mulțimea de patologii diferite (> 200) cunoscute care cauzează SE, în aproximativ o treime dintre cazuri nu există o cauză bine definită. Odată cu avansarea tehnologiilor de analiză genetică, rolul anumitor gene (cum ar fi *ARX* sau *CDKL5* și altele) în SE pare a fi important. Strategiile curente de tratament cu eficacitate incompletă și efecte adverse potențiale grave includ adrenocorticotropina (ACTH), corticosteroizii (prednison, prednisolon) și vigabatrinul, mai recent, de asemenea, o combinație de hormoni și vigabatrin. Tratamentele de a doua linie includ piridoxina (vitamina B6) și dieta ketogenă. Abordări suplimentare de tratament utilizează rapamicină, canabidiol, acid valproic și alte medicamente anti-convulsivante. Eficacitatea acestor medicamente de linie secundară este variabilă, dar de obicei inferioară tratamentelor hormonale și vigabatrinei [10]. Datorită faptului că numărul de studii atribuite SW este semnificativ, acesta rămâne a fi neelucidat definitiv, din acest motiv sunt necesare studii longitudinale pe termen lung, pentru înțelegerea etiopatogenezei dereglărilor neropsihologice la acești copii.

SCOPUL

Scopul acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii.

MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); peste 1 an (3 cazuri), care au fost examinați pe baza anamnezei și filmărilor video efectuate de către părinți și aparținători a acceselor copilului. Au fost evaluate și analizate manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG). La fel, a fost efectuat studiul rapoartelor preclinice și clinice de bază, și analiza celor mai recente surse științifice prin intermediul programelor de căutare PubMed, HINARI și Google Academic, cele mai noi studii din literatura de specialitate care rezumă recunoașterea manifestărilor clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii, elucidarea comorbidităților pe termen lung și factorii predictorii ai dereglărilor de neurodezvoltare.

REZULTATE

Diagnosticul de SE s-a bazat pe mai multe argumente: prezența SE, caracterul lor repetitiv, apariția preferențial la trezire, (Fig. 1).

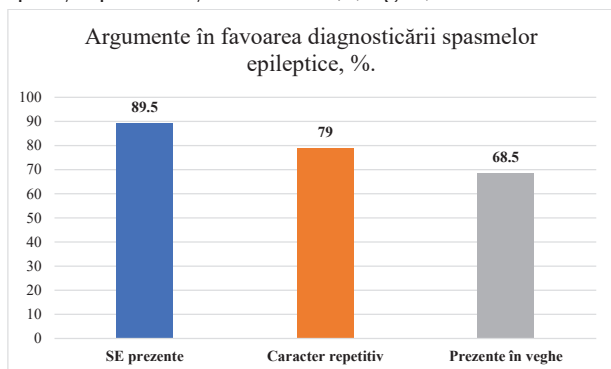


Figura 1. Manifestări de bază pentru diagnosticul SE

S-a notat o incidență crescută a SE la băieții (68,4%). Tipul SE înregistrate la debutul bolii sunt variate, uneori nespecifice (Fig. 2). Astfel, SE pot fi de tipul spasmului pleoapelor sau a mușchilor feței; încordări ale mușchilor gâtului sau încordarea trunchiului; spasme ale membrelor – în flexie sau în extensie, sau spasme mixte; spasme izolate, simetrice sau asimetrice. SE atipice se întâlnesc frecvent la sugari (79%).

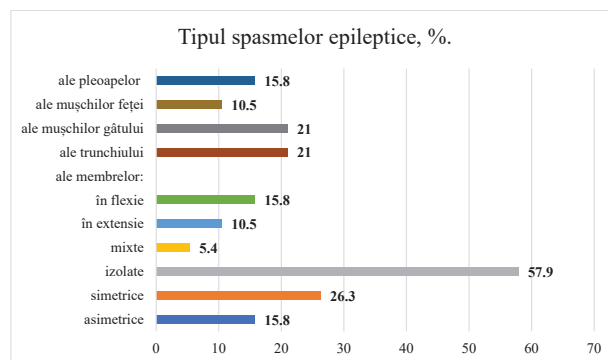


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice întâlnite în grupul copiilor cu SW

Retardul mental a anticipat SE în 84,2% dintre cazuri, relaționând cu debutul precoce al lor (89,5%). Traseul electroencefalografic la debutul SE s-a caracterizat cu diverse tipuri de trasee: de la traseu burst suppression la hipsaritmie tipică sau hipsaritmie modificată, sau hipsaritmie cu modificări epileptiforme focale. În cazuri rare, la debutul SE au lipsit modificările epileptiforme pe traseele EEG (Fig. 3).

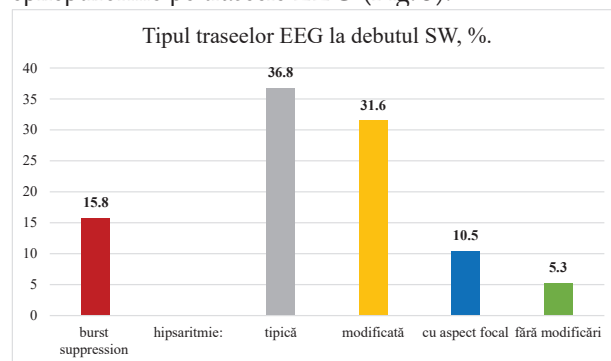


Figura 3. Trasee EEG înregistrate la debutul bolii la copii cu SE

În evoluție aspectul traseelor EEG s-a modificat, favorizând diagnosticul de SW.

DISCUȚII

Se estimează că incidența SE este cuprinsă între 2-5/10.000 nou-născuți vii. Studiile din țările cu venituri mari au arătat o incidență mai mare (0,05-0,6/1.000 nou-născuți vii), o mai mare incidență raportată a fost relatată în țările nordice: Suedia, Finlanda și Danemarca și cea mai mică incidență în Statele Unite ale Americii, Marea Britanie și Coreea. Nu este clar dacă această diferență s-a datorat factorilor de mediu sau predispoziției genetice specifice. Prevalența specifică vârstei este de aproximativ 1-2/10.000 de copii până la vârsta de 10 ani. Cele mai mari valori de prevalență corespund latitudinii geografice ridicate [2, 13, 14]. Indicatorii mai

mici referitor la incidența sau prevalența SE, raportează Africa sub-sahariană. O revizuire epidemiologică a epilepsiei efectuată în țările cu resurse limitate, autorii Senanayaka și Roman, nu au inclus SE printre tipurile de crize revizuite [15], în timp ce într-un alt sondaj referitor la epilepsia copilului, efectuat în mediile rurale din Uganda, niciunul dintre cei 440 de copii examinați nu a avut SE, deși 7 dintre ei aveau istoric anterior sugestiv pentru SE [16]. Unele studii raportează că vârsta de debut a SE variază de la prima săptămână de viață până la 3 ani. Apogeul este cuprins între 4 și 7 luni, debutul SE în primul an fiind de 94% din cazuri. Aproape toate cazurile apar în jurul vârstei de 3 ani. Cu toate acestea, sunt raportate cazuri rare de SE cu debut la vârsta după 14 ani, de unde a apărut și noul termen de SE, care a fost sugerat pentru prima dată în atelierul din 1991 al ILAE pentru epilepsie pediatrică [17].

Deși studiile sugerează o ușoară predominanță masculină în prevalența SE cu un raport mediu de 6:4, această constatare nu este consecventă. Motivul acestor diferențe nu este clar. Brna și colab. au sugerat că predominanța masculină observată în unele studii reflectă doar predominanța la bărbații din populația de referință [18]. O explicație alternativă este rata de complicații crescute în unele condiții predispozante, cum ar fi hipoglicemia neonatală și encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală, raportate la sugarii de sex masculin [19].

Etiologia SE este diversă. Rezultatele unui studiu sugerează că, printre cei 269 de sugari cu encefalopatii infantile, cel puțin în 34% din cazuri factorul etiologic provocator al SE a fost identificat, cel mai frecvent fiind hipoxia perinatală și scleroza tuberoasă [20]. Această analiză nu a arătat nicio asociere semnificativă între SE și imunizarea cu pertussis. La fel, nu au fost găsite asocieri cu alte vaccinuri, printre care cele difterice, tetanice și pertussis (DTP) sau DT. Acest studiu a subliniat că vaccinările nu provoacă SE, însă, ar condiționa declanșarea lor la sugarii la care tulburarea a fost predestinată să se dezvolte.

Un studiu suplimentar pe un lot de 207 sugari cu SE a constatat că, 127 (61%) au avut o etiologie bine determinată, la 68 (33%) nu s-a identificat etiologia și 12 (6%) nu au fost complet investigați [21]. S-au întâlnit cauzele prenatale (63 de cazuri), perinatale (38), postnatale (8), iar 18 copii au avut alte cauze. Cele mai frecvente etiologii: encefalopatia hipoxico-ischemică,

anomaliile cromozomiale, malformațiile congenitale ale creierului, accidentul vascular cerebral, scleroza tuberoasă și leucomalacia periventriculară sau hemoragia intracraniană. Totodată, s-au întâlnit și alte etiologii.

Consoțul național al spasmelor infantile din America de Nord a evaluat prospectiv etiologia spasmelor epileptice cu debut nou și a apreciat randamentul investigațiilor genetice și metabolice la cei fără o cauză evidentă, după evaluarea clinică inițială și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) [22]. Douăzeci și unu dintre centrele de epilepsie pediatrică din Statele Unite au înscris copiii cu SW diagnosticat recent, într-o bază centrală de date. O cauză exactă a fost identificată în 161 (64,4%) dintre cele 250 de cazuri. La fel au fost identificate cauze genetice, genetice-structurale, anomalii structurale ale creierului, modificări structurale dobândite ale creierului, cauze metabolice și infecțioase (Tab. I).

Tabelul I. Categoriile etiologice ale SE [22].

Genetică: Tulburări genetice care s-au presupus ca fiind cauzele probabile ale epilepsiei, dar nu au fost asociate cu modificări structurale ale creierului pe RMN cerebrală (adică sindromul Down)
Genetic-structurală: Tulburări genetice ca rezultat a modificărilor structurale ale creierului, care duc la epilepsie (adică scleroza tuberoasă, mutație DCX)
Anomalii structurale-congenitale: modificări malformative la nivelul creierului fără o etiologie genetică documentată (adică, displazie corticală focală, schizencefalie)
Modificări structurale dobândite: modificarea structurală a creierului rezultată dintr-un anumit tip de leziune sau tumoră. Sunt incluse atât etiologiile perinatale (leucomalacia periventriculară, hemoragia intraventriculară și leziunile hipoxico-ischemice neonatale) cât și cele postnatale (adică ischemia, traumatismul și tumorile)
Metabolică: Tulburare metabolică care provoacă disfuncții cerebrale care duc la convulsii. Acestea sunt aproape în totalitate erori innăscute ale metabolismului și multe au o moștenire genetică. Aceste tulburări asociate cu modificări structurale ale creierului au fost codificate ca metabolice (adică, POLG1 sau sindromul Walker-Warburg)
Imunologică: tulburare imunologică documentată care duce la perturbarea funcției creierului și convulsii
Infecțioasă: infecție cerebrală documentată sau cu suspiciune înaltă, care duce la epilepsie (adică infecție TORCH, HIV)
Necunoscută: nu s-a găsit o etiologie cunoscută pentru convulsii

Grupul a concluzionat că evaluarea clinică și imagistică au furnizat date certe pentru un diagnostic specific la 55% dintre copiii cu SW, sugerând necesitatea evaluărilor metabolice și genetice, inclusiv un tablou genomic urmat de un panou genic al epilepsiei, precum și lactatul seric, aminoacizi serici și acizi organici ai urinei, la toți copiii cu o cauză neclară.

Cauzele genetice sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca etiologii ale SE. Acestea pot fi tulburări ale dezechilibrului genomic (de exemplu, sindromul Down, sindromul Palister-Killian, sindromul Williams sau sindromul Miller-Dieker) sau modificări ale unei singure gene, cum ar fi mutațiile în gena *CDKL5*, *STXBP1* sau *ARX*. Descoperirile recente ale mutațiilor genice responsabile de epilepsie, ridică posibilitățile unor noi tratamente care pot fi direcționate la patologia moleculară de exemplu, antagoniști ai receptorilor NMDA [23]. Un studiu recent asupra a 73 de sugari cu SE și fără o cauză clară au fost supuși unei analize moleculare complexe prin studiul a mai multor gene [24]. La acești pacienți, în unele cazuri au fost identificate mutațiile cauzatoare de boală.

Printre etiologiile metabolice, care sunt rare, dar sunt de asemenea recunoscute, au fost descrise dependența de piridoxină, deficiența de biotinidază, sindromul PEHO, tulburările mitocondriale, deficiența de coeficient de molibden și hiperglicinemia non-cetotică [25].

Manifestările clinice ale SE sunt reprezentate de convulsii inconfundabile cu caracteristici unice. Ele constau în scurte contracții axiale și rizomelice de tip convulsiv, caracterizate prin contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă a mușchilor proximali și trunchiului, care duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu o tranziție de undă lentă și o perioadă de atenuare ulterioară. SE sunt mai lungi decât un acces mioclonic, însă mai scurte decât o convulsie tonică. Spasmele pot fi flexoare, extensoare sau mixte. Cele mai frecvente spasme sunt cele de flexie. Există totuși o variabilitate individuală atât în intensitate, cât și în tipul de contracției [2]. La fel, SE pot fi simetrice sau asimetrice, focale, multifocale sau generalizate. Spasmele de obicei apar în serie, frecvent în veghe la trezire, dar pot apărea și înainte de somn. Aproximativ 80% dintre SE apar în grupuri, iar 88% dintre pacienți raportează fenomenul de

aglomerare. Studiile au arătat că există o mică variație diurnă a frecvenței spasmelor / seriei de spasme pe o perioadă de 24 de ore. Cu toate acestea, spasmele nu apar în somn, însă apar cel mai frecvent la trezire sau chiar înainte de somn. Copiii cu leziuni corticale subiacente pot avea semne neurologice focale preexistente, de exemplu hemipareză, ceea ce rezumă, că spasmele nu vor fi simetrice. De fapt, din cauza existenței incertitudinii în adevăratele caracteristici ale SE, în noua clasificare ILAE a crizelor epileptice, SE nu sunt clasificate nici ca focale, nici ca generalizate [26]. Semnificația clinică a spasmelor subtile cu caracteristici precum căscatul, gădilatul, mișcarea izolată a ochilor și activitățile motorii tranzitorii raportate, nu este cunoscută, dar acestea apar în contextul modelului clasic EEG al SE, cum este hipsaritmia [5]. Fenomenele clinice care pot fi asociate cu spasmul motor înainte, în timpul sau după atac, includ cianoză, paloarea, devierea ochilor și sau modificarea tipului de respirație. Plânsul sau tipătul pot preceda sau urma faza ictală.

Evaluarea diagnostică a SE include un istoric detaliat, o examinare fizică și EEG. Odată ce diagnosticul este stabilit, ar trebui să se depună eforturi pentru a stabili etiologia de bază, deoarece acest lucru afectează în mod semnificativ deciziile de tratament și prognosticul [27]. De exemplu, pacienții cu scleroză tuberoasă au mai multe șanse de a răspunde la tratamentul cu vigabatrin, în timp ce pacienții fără o etiologie identificată vor răspunde mai bine la terapia hormonală [28, 29]. Diagnosticul diferențial al SE este larg. Prin urmare, este important ca orice evaluare să urmeze un proces complex, dar care să limiteze numărul de teste inutile.

Anamneza și examinarea neurologică este primul și cel mai important pas în evaluarea unui pacient cu manifestări de SE. Datorită progreselor tehnologice, un număr mare de părinți pot vizualiza videoclipurile cu înregistrarea unui acces de SE ale altor copii [30]. Acest lucru ușurează recunoașterea SE. Caracterul scurt al acestor evenimente, precum și asemănarea cu alte mișcări infantile, cum este mioclonusul benign al copilului, reflexul Moro spontan, etc., pot duce la întârzierea diagnosticului [31]. În cazul când este posibil, se recomandă ca evenimente ictale să fie înregistrate cu ajutorul video-EEG. Dacă acest lucru nu este posibil, rapoartele parentale sugestive pentru SE ar trebui să promoveze investigarea imediată. Istoricul ar trebui să se concentreze pe semiologia evenimentelor,

frecvența lor, repetitivitatea – în serie sau unice, modificarea sau întârzierea dezvoltării înainte de debutul spasmelor, istoricul familial de evenimente similare la sugari și o istorie completă a nașterii și a sarcinii [3, 27, 32]. Totodată, ar trebui să fie identificate elementele neurocutanate, în cazul sclerozei tuberoase, neurofibromatozei sau altor facomatoze. Alte manifestări clinice depistate la examinare pot ajuta, de asemenea, să direcționeze evaluarea către cauzele genetice ale spasmelor infantile.

Descoperirile electroencefalografice din cadrul SE sunt importante. EEG trebuie efectuat cât mai curând posibil în cazul când se suspectă SE. Video-EEG timp de 24 de ore rămâne a fi investigația preferențială [5]. Cu toate acestea, un video-EEG de rutină poate fi o alegere perfectă atunci când se suspectă diagnosticul, mai ales în cazul prezenței hipsaritmiei pe traseul EEG [33]. Deoarece somnul este o parte importantă a evaluării neurofuncționale, ar trebui depuse toate eforturile pentru a include somnul non-REM în evaluarea EEG la copilul cu SE. Până la 1/3 dintre pacienții cu SE nu vor prezenta hipsaritmie sau pot avea alte anomalii electrografice [32, 34]. Hipsaritmia tipică (Fig. 1), observată la pacienții cu SE, este un model electrografic al unui traseu dezorganizat, cu pulsații de mare amplitudine (500–1000 μV), pe un fundal lent, cu descărcări epileptiforme multifocale asociate, cu pulsații generalizate vizualizate ictal în timpul spasmelor. Cu toate acestea, un astfel de traseu nu este prezent în toate cazurile SE, fiind raportată și hipsaritmia modificată (Fig. 2). Pentru o revizuire excelentă a modelului și a implicațiilor acestor variante de cititori de hipsaritmie, se face referire la Hrachovy și Frost [32]. Însă, nu în toate cazurile SE sunt înregistrate modificările descrise mai sus ale EEG inter-ictal, astfel încât, Carballo și colab. au urmărit 16 astfel de cazuri și au observat prezența de vârfuri focale, vârfuri bilaterale, vârf și unde lente sau vârfuri multifocale pe EEG intercritic la pacienții cu SE [35]. Unele rapoarte ale spasmelor infantile benigne non-epileptice, cu un EEG normal, relatează un prognostic excelent. Conform datelor actuale, EEG-ul normal exclude diagnosticul de SE [36]. Astfel, EEG este utilizată pentru diagnostic, precum și pentru răspunsul la tratament. Cu toate acestea, posibil că există o utilitate redusă în EEG repetat la pacienții care nu răspund la tratament decât dacă diagnosticul este în discuție sau dacă EEG a fost normal anterior.

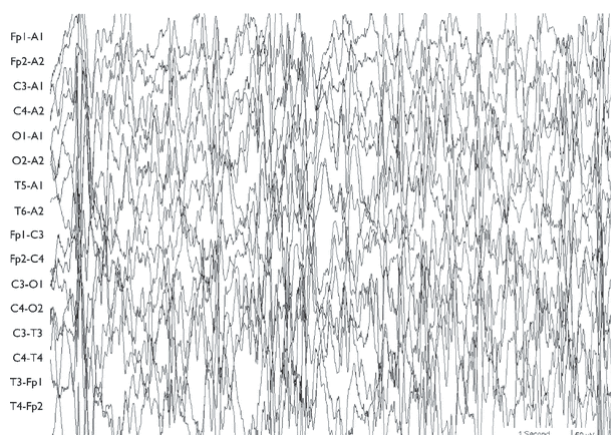


Figura 1. Hipsaritmia tipică. Înregistrare digitală de la un băiat cu vârsta de 6 luni (Hrachovy & Frost, 2008).

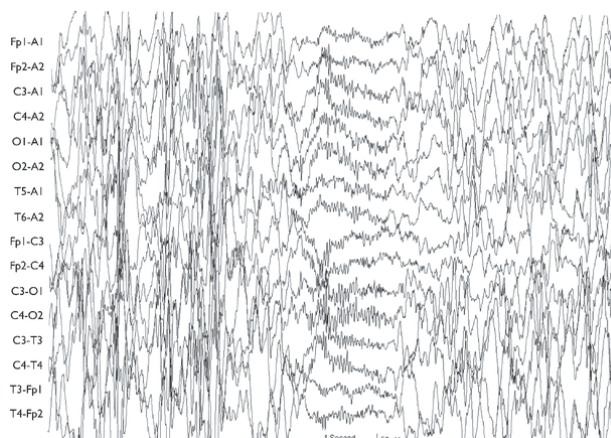


Figura 2. EEG modificată. Înregistrare digitală de la un copil de 6 luni cu SE. Perioadă de atenuare a tensiunii asociată cu activitate rapidă suprapusă (Hrachovy & Frost, 2008).

Imagistica creierului nu este necesară pentru definirea diagnosticului SE, însă este cea mai importantă metodă pentru identificarea etiologiei spasmelor. Între 50 și 73% dintre pacienți au o etiologie identificabilă prin imagistică pe rezonanța magnetică (RMN) a creierului [22, 27, 38, 39]. Cu toate acestea, 5-20% dintre pacienți pot avea anomalii nedidagnostice [3, 22]. Deoarece scleroza tuberoasă necesită un tratament diferit al SE [28, 39], se recomandă ca RMN cerebral să fie efectuat înainte de începerea tratamentului. Repetarea examenului imagistic poate fi util dacă rezultatele inițiale au fost normale, iar alte testări nu sunt informative [7], acesta poate fi efectuat peste 24-36 de luni, pentru a crește randamentul metodei. Constatările focale pe traseul EEG la pacienții cu crize refractare pot determina necesitatea repetată a examenului mai devreme, deoarece acești pacienți pot beneficia de rezecție chirurgicală. Tomografia computerizată (CT) nu este considerată o metodă utilă pentru identificarea cauzelor SE, însă este singura metodă disponibilă în

unele țări. Cu ajutorul CT pot fi identificate leziunile cerebrale anterioare sau tumorile cerebrale care pot fi cauza SE [22].

După efectuarea examenului neurologic, EEG și RMN cerebral aproximativ 70% dintre pacienți au un diagnostic stabilit [3]. În SUA există recomandări asupra examinării SE prin alte metode decât cele prin imagistică [40]. Studiile genetice [22] recomandă examinarea unei varietăți de panouri de gene disponibile și gene candidate pentru SE. Mutațiile patogene pot fi identificate la aproximativ 10-23,5% dintre pacienții cu SE fără o etiologie cunoscută, iar variantele cu semnificație necunoscută prezintă 14,8% [22,41], în special la cei cu retard mental. Printre genele candidate și asociate spasmelor infantile sunt: SCN1A, SCN2A, MAGI2, YWHAD, HIP1, ștergere 9p, duplicări 15q11, GABRB3, translocarea dezechilibrată t [30, 31]; ARX, CDKL5, TSC1 și 2, trisomia 21 [42]; ștergere 1p36 și mutațiile PNPO sunt posibile în cazurile de epilepsii carentiale piridoxin-dependente cu SE, precum și altele.

Erorile înăscute ale metabolismului sunt detectate la 5% dintre pacienții cu SE [22]. Pacienții cu debut precoce al SE și / sau refractari la tratament, necesită o evaluare suplimentară cu studii metabolice desfășurate, pentru a îmbunătăți etiologia SW [22, 27]. Testările metabolice includ profilul acilcarnitinei, lactatului și glucozei serice, piruvatului și aminoacizilor serici, acizilor organici din urină, metabolizilor neurotransmițători în LCR, inclusiv piridoxal-5'-fosfat.

Tratamentul de primă linie a SE include preparate hormonale sau vigabatrina, la fel și alte preparate. Scopul tratamentului este de a ameliora complet

spasmele. Abordarea unui tratament standardizat al SE prin utilizarea terapiei de prima linie este asociată cu o rată mai mare de succes în încetarea SE la 3 luni de monitorizare [43], eficacitatea tratamentului fiind de obicei determinată în aproximativ 2 săptămâni.

CONCLUZII

Spasmele epileptice (SE) stau la baza unei encefalopatii epileptice devastatoare cum este sindromul West (SW), dificil de tratat. Suspectarea SW la etape precoce se face prin prezența oricărui tipuri de spasme, asociate cu o mare varietate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Etiologia SW poate fi identificată la 70% sau la mai mulți dintre pacienți și este de așteptat ca aceasta să se îmbunătățească în continuare cu teste genetice disponibile. Examenul electroencefalografic este unica metodă de confirmare a diagnosticului, alături de manifestările clinic existente. Imagistica cerebrală prin RMN rămâne cea mai indicată metodă de diagnostic a etiologiei SE, ghidând deciziile de tratament și prognosticul bolii. Recunoașterea timpurie a SE și a etiologiilor SW este imperativă pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psihomotor. Terapiile de prima linie includ preparatele hormonale sau vigabatrina, scopul tratamentului fiind încetarea completă a spasmelor. Pacienții diagnosticați și tratați în timp util și adecvat, în special cei cu SE criptogenice / idiopatice, au cea mai mare probabilitate de un rezultat normal sau aproape normal. Sunt necesare studii suplimentare asupra SE pentru a compara mai bine tratamentele de primă linie și pentru a determina eficacitatea tratamentelor de a doua linie.

*

**

INTRODUCTION

Epileptic spasms (ES) are seizures with unmistakable features, which consist of short-term muscle contractions, usually lasting less than a second, of the proximal muscles and trunk, leading to sudden flexion, extension or mixed movements often associated with transient slow wave and a subsequent attenuation period [1]. ES usually occur in series, but can also be sporadic. ES groups gradually increase in frequency and intensity, reach a peak and then gradually decrease before stopping. Some ES can manifest with only grimaces, deviation

of the eye and head; they may also be subclinical; they are called „subtle” ES. Otherwise, ES may occur concurrently with various focal manifestations that may involve the limbs, head, or eyes; sometimes SEs can be expressed with behavioral and vegetative characteristics.

It most often occurs in the first year of life, with an estimated incidence of 2-5 / 10,000 live births [2]. SE are most commonly associated with West syndrome (WS), a syndrome defining electroclinical epilepsy, devastating encephalopathy, beginning in childhood and characterized by

a clinical triad: (I) flexor or extensor spasms, often involving the extremities and head / neck; (II) hypsarhythmia on electroencephalographic recordings; and (III) subsequent or concomitant intellectual disability [3, 4]. In the Delphi consensus, there is no need to delay development [5]. It is essential to note that, although West syndrome and infantile spasms are frequently discussed interchangeably, infantile spasms can date without developmental delay and sometimes even without hypersarhythmia. Hypsarhythmia is a characteristic electroencephalographic recording of this syndrome, a chaotic pattern characterized by high-amplitude slow waves ($> 300 \mu\text{V}$) and multiple foci with independent peak [6]. ES have also been described independently of WS, but the associated epilepsy syndromes remain to be explained. In 1987, Gobbi et al. described a particular type of recurrent ES spasms, which differs from the typical WS type in that they usually occur in childhood and consist of a series of spasms following a focal convulsion without hypersarhythmia on EEG recording [7]. Camfield and colleagues [8] later documented the continued onset of ES in adolescence in children with early WS. Eisermann and colleagues [9] reported 22 children with „late-onset cryptogenic SE” and a group of children with similar electroclinical characteristics. These children presented from the age of 1 year, with short tonic or myoclonic seizures that resembled spasms based on the review of video features and polygraphic sequences, but without typical hypersarhythmia. They proposed the term „late-onset epileptogenic encephalopathy.” Auvin et al. reported 19 patients with late-onset ES. A large, single-center study of 150 infants with infantile spasms evaluated their long-term outcome [10, 11]. As a result, 22% of this group died, 16% attended normal school, and the rest needed support for school learning or care, with 34% severely affected. 55% continued to develop other types of seizures, and 47% had neurodevelopmental disorders. In general, the authors highlighted the development of neurodisability associated with most children who had childhood spasms [11]. This was further supported by the Riikonen epidemiological study performed in patients with ES in Finland [12]. The reserved prognosis had children with early ES onset, long duration of spasms and the presence of developmental delay at onset. But

infants with „unidentified etiology” had a better prognosis [11, 12].

ES etiology varies. Of the many different pathologies (> 200) known to cause ES, in about a third of cases there is no well-defined cause. With the advancement of genetic analysis technologies, the role of certain genes (such as ARX or CDKL5 and others) in ES seems to be important. Current treatment strategies with incomplete efficacy and potential serious side effects include adrenocorticotropin (ACTH), corticosteroids (prednisone, prednisolone) and vigabatrin, more recently also a combination of hormones and vigabatrin. Second-line treatments include pyridoxine (vitamin B6) and a ketogenic diet. Additional treatment approaches use rapamycin, cannabidiol, valproic acid and other anticonvulsant drugs. The effectiveness of these secondary drugs is variable, but usually lower than hormonal treatments and vigabatrine [10]. Due to the fact that the number of studies assigned to WS is significant, it remains unclear, which is why long-term longitudinal studies are needed to understand the etiopathogenesis of neuropsychological disorders in these children.

THE AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to recognize the clinical-electroencephalographic manifestations in ES at early stages, to help the specialists involved in the early detection of the disease.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study was performed on a group of 19 children with ES, aged up to 2 years, distributed as follows: 1-3 months (4 cases); 3-6 months (7); 6-12 months (5); > 1 year (3 cases), which were examined based on the anamnesis and video footage by the parents and relatives of the child's access. The clinical manifestations and characteristics of the electroencephalographic (EEG) pathways were evaluated and analyzed. Also, the study of basic preclinical and clinical reports, and the analysis of the latest scientific sources through the search programs PubMed, HINARI and Google Academic, the latest studies in the literature summarizing the recognition of clinical-electroencephalographic manifestations in ES at early stages, to help specialists involved in the early detection of the disease, elucidation of long-term co-morbidities and predictors of neurodevelopmental disorders.

RESULTS

The diagnosis of SE was based on several arguments: the presence of SE, their repetitive nature, the preferential appearance on waking (Fig. 1).

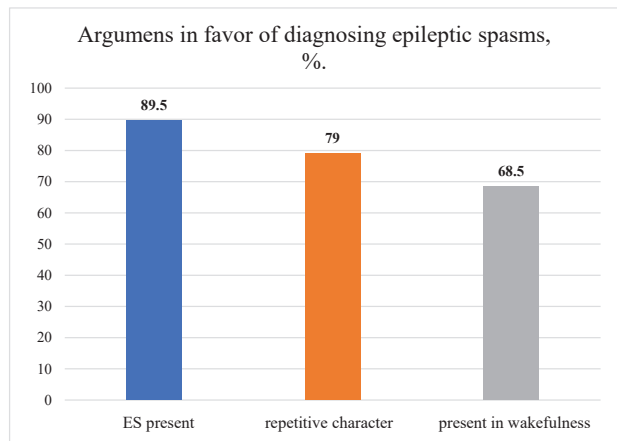


Figure 1. Basic manifestations for the diagnosis of ES.

There was an increased incidence of ES in boys (68.4%). The type of ES recorded at the onset of the disease are varied, sometimes nonspecific (Fig. 2). Thus, ES may be of the type of spasm of the eyelids or muscles of the face; neck muscle strain or torso strain; limb spasms - in flexion or extension, or mixed spasms; isolated, symmetrical or asymmetrical spasms. Atypical ES are common in infants (79%).

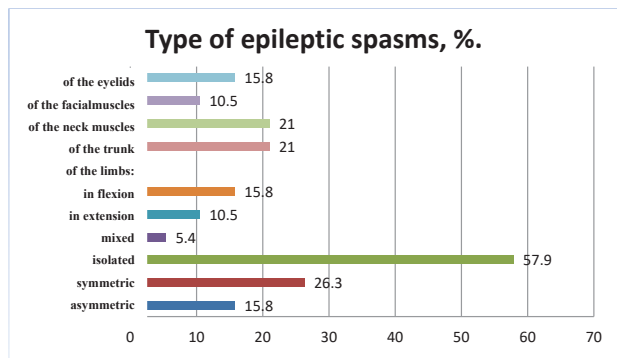


Figure 2. Type of epileptic spasms encountered in the group of children with SW.

Mental retardation anticipated ES in 84.2% of cases, relating to their early onset (89.5%). The electroencephalographic pathway at the onset of ES was characterized by various types of pathways: from burst suppression pathway to typical hypsarhythmia or modified hypsarhythmia, or hypsarhythmia with focal epileptiform changes. In rare cases, at the onset of ES, epileptiform changes on the EEG pathways were absent (Fig. 3).

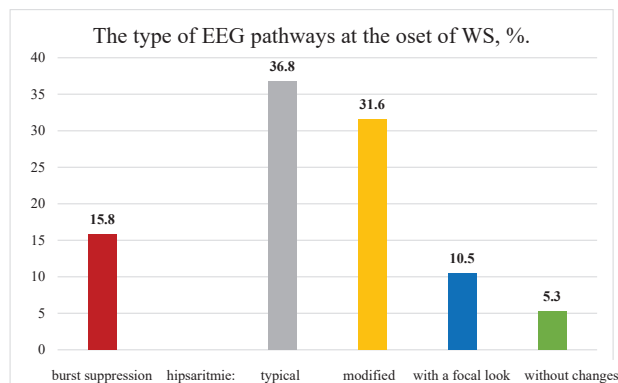


Figure 3. EEG pathways recorded at the onset of the disease in children with ES.

In evolution, the appearance of EEG pathways has changed, favoring the diagnosis of WS.

DISCUSSIONS

It is estimated that the incidence of ES is between 2-5 / 10,000 live births. Studies in high-income countries showed a higher incidence (0.05–0.6 / 1000 live births), a higher reported incidence was reported in the Nordic countries: Sweden, Finland and Denmark and the lowest incidence in the United States, the United Kingdom and Korea. It is not clear whether this difference was due to environmental factors or specific genetic predisposition. The specific prevalence of age is about 1-2 / 10,000 children up to the age of 10 years. The highest prevalence values correspond to the high geographical latitude [6, 13, 14]. Lower indicators on the incidence or prevalence of ES, reports sub-Saharan Africa. An epidemiological review of epilepsy in resource-poor countries, by Senanayaka and Roman, did not include ES among the types of seizures reviewed [15], while in another survey of childhood epilepsy in rural Uganda, none of the 440 children examined had ES, although 7 of them had a history suggestive of ES [16]. Some studies report that the age of onset of ES varies from the first week of life to 3 years. The peak is between 4 and 7 months, the onset of ES in the first year being 94% of cases. Almost all cases occur around the age of 3 years. However, rare cases of ES with onset after the age of 14 are reported, hence the new term ES, which was first suggested in the 1991 at the ILAE workshop for pediatric epilepsy [17].

Although studies suggest a slight male predominance in ES prevalence with an average ratio of 6:4, this finding is not consistent. The reason for these differences is not clear. Brna et al. suggested that

the male predominance observed in some studies only reflects the predominance in men in the reference population [18]. An alternative explanation is the increased rate of complications in some predisposing conditions, such as neonatal hypoglycemia and perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, reported in male infants [19].

The etiology of ES is diverse. The results of a study suggest that, among the 269 infants with childhood encephalopathies, in at least 34% of cases the etiological factor provoking ES was identified, the most common being perinatal hypoxia and tuberous sclerosis [20]. This analysis did not show any significant association between ES and pertussis immunization. Similarly, no associations were found with other vaccines, including diphtheria, tetanus and pertussis (DTP) or DT. This study pointed out that vaccinations do not cause ES, but would condition their onset in infants in whom the disorder was predestined to develop.

An additional study on a group of 207 infants with SE found that 127 (61%) had a well-defined etiology, 68 (33%) did not identify the etiology and 12 (6%) were not fully investigated [21]. There were prenatal (63 cases), perinatal (38), postnatal (8) causes, and 18 children had other causes. The most common etiologies: hypoxic-ischemic encephalopathy, chromosomal abnormalities, congenital brain malformations, stroke, tuberous sclerosis and periventricular leukomalacia or intracranial hemorrhage. At the same time, other etiologies were encountered.

The National Consortium of Infantile Spasms in North America prospectively evaluated the etiology of newly onset epileptic spasms and assessed the performance of genetic and metabolic investigations in those without an obvious cause, after initial clinical and magnetic resonance imaging (MRI) [22]. Twenty-one pediatric epilepsy centers in the United States have enrolled children with recently diagnosed WS in a central database. An exact cause was identified in 161 (64.4%) of the 250 cases. Also, genetic, genetic-structural causes, structural abnormalities of the brain, acquired structural changes of the brain, causes, metabolic and infectious were identified (tab. I). The group concluded that the clinical and imaging evaluation provided reliable data for a specific diagnosis in 55% of children with WS, suggesting the need for metabolic and genetic evaluations, including

a genomic picture followed by an epilepsy gene panel, and serum lactate, serum amino acids and organic acids of urine, in all children with an unclear cause.

Table I. Etiological categories of ES [22].

Genetics: Genetic disorders that have been thought to be the probable causes of epilepsy, but have not been associated with structural changes in the brain on brain MRI (namely Down syndrome)
Genetic-structural: Genetic disorders as a result of structural changes in the brain, leading to epilepsy (namely tuberous sclerosis, DCX mutation)
Structural-congenital anomalies: malformative changes in the brain without a documented genetic etiology (namely focal cortical dysplasia, schizencephaly)
Acquired structural changes: structural changes in the brain resulting from a certain type of lesion or tumor. Both perinatal etiologies (periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage and neonatal hypoxic-ischemic lesions) and postnatal etiologies (namely ischemia, trauma and tumors) are included.
Metabolic: Metabolic disorder that causes brain dysfunction that leads to seizures. These are almost entirely innate errors of metabolism and many have a genetic inheritance. These disorders associated with structural changes in the brain have been coded as metabolic (namely POLG1 or Walker-Warburg syndrome).
Immunological: documented immunological disorder that leads to impaired brain function and seizures
Infectious: documented or highly suspected brain infection leading to epilepsy (namely TORCH infection, HIV)
Unknown: No known etiology for seizures was found

Genetic causes are increasingly recognized as etiologies of ES. These can be either disorders of the genomic imbalance (e.g., Down syndrome, Palister-Killian syndrome, Williams syndrome, or Miller-Dieker syndrome) or changes in a single gene, such as mutations in the CDKL5, STXBP1, or ARX gene. Recent discoveries of gene mutations responsible for epilepsy raise the possibilities of new treatments that can be targeted to molecular pathology, for example, NMDA receptor antagonists [23]. A recent study of 73 infants with SE and without a clear cause underwent complex molecular analysis by studying several genes [24]. In these patients, disease-causing mutations have been identified in some cases.

Among the metabolic etiologies, which are rare but also recognized, have been described pyridoxine dependence, biotinidase deficiency, PEHO syndrome,

mitochondrial disorders, molybdenum coefficient deficiency and non-ketotic hyperglycinemia [25].

The clinical manifestations of ES are unmistakable convulsions with unique characteristics. They consist of short axial and rhizomelic contractions of the convulsive type, characterized by short-term muscle contractions, usually lasting less than a second, of the proximal muscles and trunk, leading to sudden flexion, extension or mixed movements often associated with a slow wave transition and a subsequent attenuation period. ES are longer than a myoclonic seizure, but shorter than a tonic seizure. Spasms can be flexors, extensors or mixed. The most common spasms are those of flexion. However, there is individual variability in both intensity and type of contraction [2]. Likewise, ES can be symmetrical or asymmetrical, focal, multifocal or generalized. Spasms usually occur in series, often in wakefulness on waking, but can also occur before bedtime. About 80% of ES occur in groups, and 88% of patients report crowding. Studies have shown that there is a small diurnal variation in the frequency of spasms / series of spasms over a period of 24 hours. However, spasms do not occur in sleep, but most often occur on waking or even before sleep. Children with underlying cortical lesions may have pre-existing focal neurological signs, for example, hemiparesis, which summarizes that the spasms will not be symmetrical. In fact, due to the existence of uncertainty in the true characteristics of ES, in the new ILAE classification of epileptic seizures, ES are neither classified as focal nor as generalized [26]. The clinical significance of subtle spasms with features such as yawning, tickling, isolated eye movement, and reported transient motor activities is unknown, but they occur in the context of the classic ES EEG model, such as hypsarrhythmia [5]. Clinical phenomena that may be associated with motor spasm before, during, or after the attack include cyanosis, pallor, deviation of the eyes, and / or change in breathing type. Crying or screaming may precede or follow the ictal phase.

The diagnostic evaluation of the ES includes a detailed history, a physical examination and EEG. Once the diagnosis is established, efforts should be made to establish the underlying etiology, as this significantly affects treatment decisions and prognosis [27]. For example, patients with tuberous sclerosis are more likely to respond to vigabatrin treatment, while patients without an identified etiology will respond

better to hormone therapy [28, 29]. The differential diagnosis of ES is wide. Therefore, it is important that any evaluation follows a complex process but limits the number of unnecessary tests.

The anamnesis and neurological examination is the first and most important step in the evaluation of a patient with ES manifestations. Due to technological advances, a large number of parents can watch videos with the recording of an ES access of other children [30]. This facilitates ES recognition. The short nature of these events, as well as the resemblance to other infantile movements, such as the child's benign myoclonus, spontaneous Moro reflex, etc., may delay the diagnosis [31]. If possible, it is recommended that ictal events be recorded using video-EEG. If this is not possible, ES-suggestive parental reports should promote immediate investigation. The history should focus on the semiology of events, their frequency, repetitiveness - serial or single, change or delayed development before the onset of spasms, family history of similar events in infants and a complete history of birth and pregnancy [3, 27, 32]. At the same time, neurocutaneous elements should be identified in the case of tuberous sclerosis, neurofibromatosis or other pheomatosis. Other clinical manifestations found at examination may also help direct the assessment to the genetic causes of infantile spasms.

Electroencephalographic findings within ES are important. The EEG should be performed as soon as possible if SE is suspected. Video-EEG for 24 hours remains the preferred investigation [5]. However, a routine video-EEG may be a perfect choice when the diagnosis is suspected, especially in the presence of hypersarhythmia on the EEG pathway [33]. Because sleep is an important part of neurofunctional assessment, every effort should be made to include non-REM sleep in the EEG assessment in the child with ES. Up to 1/3 of patients with ES will not have hypersarhythmia or may have other electrographic abnormalities [32, 34]. Typical hypsarrhythmia (Fig. 1), observed in patients with ES, is an electrographic model of a disorganized pathway, with high amplitude pulses (500–1000 μ V), on a slow background, with associated multifocal epileptiform discharges, with visualized generalized pulses ictal during spasms. However, such a route is not present in all ES cases, and modified hypsarrhythmia is also reported (Fig. 2). For an excellent review of the model and implications of these variants of hypsarrhythmic

readers, reference is made to Hrachovy and Frost [32]. However, not in all ES cases are the changes described above of the inter-ictal EEG recorded, so that Caraballo et al. followed 16 such cases and observed the presence of focal peaks, bilateral peaks, slow peak and wave or multifocal peaks on intercritical EEG in patients with SE [35]. Some reports of non-epileptic benign infantile spasms with a normal EEG report an excellent prognosis. According to current data, normal EEG excludes the diagnosis of SE [36]. Thus, EEG is used for diagnosis as well as for response to treatment. However, there may be a reduced utility in repeated EEG in patients who do not respond to treatment unless the diagnosis is in question or if the EEG was previously normal.

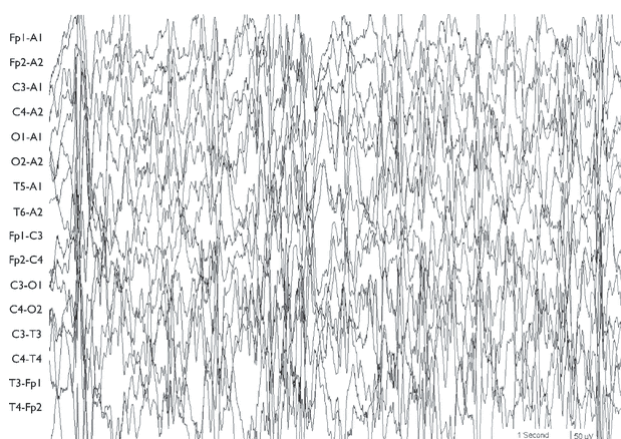


Figure 1. Typical hypersarhythmia. Digital recording from a 6-month-old boy (Hrachovy & Frost, 2008)

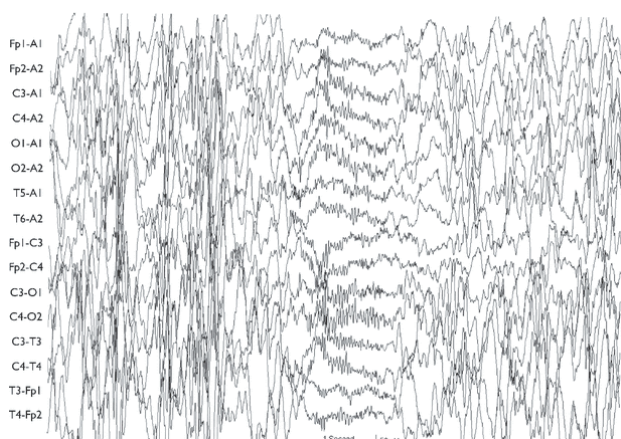


Figure 2. Modified EEG. Digital recording from a 6-month-old child with SE. Voltage attenuation period associated with overlapping rapid activity (Hrachovy & Frost, 2008)

Brain imaging is not necessary to define the diagnosis of ES, but it is the most important method for identifying the etiology of spasms. Between 50 and 73 percent of patients have an etiology identifiable by magnetic resonance imaging (MRI) of the brain

[22, 27, 38, 39]. However, 5-20% of patients may have undiagnosed abnormalities [3, 22]. Because tuberous sclerosis requires a different treatment of ES [28, 39], it is recommended that brain MRI be performed before starting treatment. Repeating the imaging examination can be useful if the initial results were normal and other tests are not informative [7], it can be performed in 24-36 months, to increase the efficiency of the method. Focal findings on the EEG pathway in patients with refractory seizures may necessitate repeated examination earlier, as these patients may benefit from surgical resection. Computed tomography (CT) is not considered a useful method for identifying the causes of ES, but it is the only method available in some countries. CT can identify previous brain lesions or brain tumors that may be the cause of ES [22].

After performing the neurological examination, EEG and brain MRI about 70% of patients have an established diagnosis [3]. In the US, there are recommendations for ES examination by methods other than imaging alone [40]. Genetic studies [22] recommend examining a variety of available gene panels and candidate genes for ES. Pathogenic mutations can be identified in approximately 10-23.5% of patients with ES without a known etiology, and variants of unknown significance have 14.8% [22, 41], especially in those with mental retardation. Among the candidate and spasm-associated genes are: SCN1A, SCN2A, MAGI2, YWHAD, HIP1, deletion 9p, duplications 15q11, GABRB3, unbalanced translocation t [30, 31]; ARX, CDKL5, TSC1 and 2, trisomy 21 [42]; 1p36 clearance and PNPO mutations are possible in cases of pyridoxine-dependent deficiency epilepsy with ES, as well as others.

Inborn errors of metabolism are detected in 5% of patients with ES [22]. Patients with early onset of ES and / or refractory to treatment, require further evaluation with metabolic studies conducted, to improve the etiology of WS [22, 27]. Metabolic tests include the profile of acylcarnitine, serum lactate and glucose, pyruvate and serum amino acids, organic acids in urine, CSF neurotransmitter metabolites, including pyridoxal-5'-phosphate.

First-line treatment of ES includes hormonal preparations or vigabatrin, as well as other preparations. The goal of treatment is to completely relieve spasms. The approach of a standardized

treatment of ES by using first-line therapies is associated with a higher success rate in stopping ES at 3 months of monitoring [43], the effectiveness of treatment being usually determined in about 2 weeks.

CONCLUSIONS

Epileptic spasms (ES) are the basis of a devastating epileptic encephalopathy such as West syndrome (WS), difficult to treat. WS is suspected at an early stage by the presence of any type of spasm, associated with a wide variety of electroencephalography and neuropsychic depression. The etiology of WS can be identified in 70% or more of patients and is expected to be further improved with available genetic testing. Electroencephalographic examination is the only method to confirm the diagnosis, along with existing

clinical manifestations. MRI imaging remains the most appropriate method of diagnosing the etiology of ES, guiding treatment decisions and disease prognosis. Early recognition of ES and WS etiologies is imperative for differentiated choice of antiepileptic drug and prevention of psychomotor disability. First-line therapies include hormonal preparations or vigabatrin, the purpose of treatment being the complete cessation of spasms. Patients diagnosed and treated in a timely and appropriate manner, especially those with cryptogenic / idiopathic ES, are most likely to have a normal or near-normal outcome. Further studies on ES are needed to better compare first-line treatments and to determine the effectiveness of second-line treatments.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34: 671-678.
- P Pavone, P Striano, R Falsaperla, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013 *Brain Dev*. 2014; 36, pp. 739-751.
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175-89.
- Nordphysicianguides.org / Infantile-Spasms. Available online: <http://nordphysicianguides.org/Infantile-Spasms/>.
- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45:1416-28.
- Noachter S, Binnie C, Ebersole J, et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999; 52: 21-41.
- Gobbi G, Bruno L, Pini A, Giovanardi Rossi P, Tassinari CA. Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Neurol Child*. 1987; 29: 766-775.
- Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may recur as intractable epileptic spasms. *Epilepsy*. 2003; 44: 1592-1595.
- Eisermann MM, Ville D, Soufflet C, et al. Epileptic spasms with late cryptogenic onset: a neglected early childhood syndrome? *Epilepsy*. 2006; 47: 1035-1042.
- Libor Velišek, Jana Velišková. Modeling epileptic spasms during infancy: Are we heading for the treatment yet? *Pharmacology & Therapeutics*. V. 212, 2020, 107578.
- PM Jeavons, BD Bower, M Dimitrakoudi. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome" *Epilepsia*, 1973; 14, pp. 153-164.
- R Riikonen. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982; 13: 14-23.
- LD Cowan, LS Hudson. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991; 6: 355-364
- R Riikonen. Epidemiological data of West syndrome in Finland *Brain Dev*. 2001; 23: 539-541.
- N Senanayake, GC Román. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993; 71: 247-258.
- MB Duggan. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci*. 2010; 10: 218-225.
- International CoPEot & Epilepsy. LAWorkshop on infantile spasms. *Epilepsia*. 1992; 33: 195.
- PM Brna, KE Gordon, JM Dooley, EP Wood. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci*. 2001; 28: 309-312.
- D Tundidor, A García Patterson, MA María, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Gend Med*. 2012; 9: 411-417.
- MH Bellman, EM Ross, DL Miller. Infantile spasms and pertussis immunization. *Lancet*. 1983; 1: 1031-1034.
- JP Osborne, AL Lux, SW Edwards, et al. The etiology underlying infantile spasms (West syndrome): information from the British Study for Infantile Spasms (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsy*. 2010; 51: 2168 - 2174.
- CE Wirrell, RA Shellhaas, C Joshi, et al. How should children with West syndrome be effectively and accurately investigated? Results of the National Consortium of Infantile Spasms. *Epilepsy*; 2015; 56: 617 - 625.
- JR Lemke, R Hendrickx, K Geider, et al. GRIN2 B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol*; 2014; 75: 147 - 154.

24. N Boutry-Kryza, A Labalme, D Ville, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasm syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015; 58: 51 – 58.
25. MT Alrifai, MA AlShaya, A Abulaban, M Alfadhel. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 390 – 397.
26. AT Berg, SF Berkovic, MJ Brodie, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia;* 2010; 51: 676–685.
27. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr.* 2006; 6:63–9.
28. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2012; 78:1974–80.
29. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19:680–6.
30. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010; 16:69–75.
31. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev.* 2001; 23:688–91.
32. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20: 408–25.
33. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. *Pediatrics.* 1954; 13:66–73.
34. Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia.* 2014; 55:103–7.
35. RH Caraballo, V Ruggieri, G Gonzalez, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure.* 2011; 20: 197–202.
36. C Dravet, N Giraud, M Bureau, et al. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 33–38.
37. Singer WD, Haller JS, Sullivan LR, et al. The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 100: 47–50.
38. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. *J Child Neurol.* 2003; 18:241–6.
39. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004; 62:1668–81.
40. Mytinger JR, Joshi S, Pediatric Epilepsy Research Consortium, et al. The current evaluation and treatment of infantile spasms among members of the Child Neurology Society. *J Child Neurol.* 2012; 27:1289–94.
41. Epilepsy Phenome/Genome Project & Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology.* 2015; 78:323–8.
42. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, et al. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013; 48:42–7.
43. Fedak EM, Patel AD, Heyer GL, et al. Optimizing Care With a Standardized Management Protocol for Patients With Infantile Spasms. *J Child Neurol.* 2015; 30.

Factorii de risc în accidentul vascular cerebral ischemic la copii

Risk factors of ischemic stroke in children

Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Calcii^{1,2}, Nadejda Lupușor^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Corina Grîu¹, Ludmila Cuznetz^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, St. Groppa^{1,3}

REZUMAT

Introducere: Caracteristicile factorilor de risc în accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) la copii sunt foarte diferite față de cele ale adulților. Similar cu AVCI la adulți, AVCI pediatric are un procent ridicat de deces și handicap. Unii autori menționează factori de risc comuni pentru AVCI la copii, precum: infecțiile tractului respirator superior, traumele ușoare ale capului, defectele cardiace congenitale, tulburările de metabolism ale homocisteinei și afecțiunile legate de trombofilie. **Scopul:** studierea factorilor de risc în AVCI la copii în baza analizei datelor statistice și patologiilor la nou-născuți și copii de vârstă pediatrică, cu scop de ameliorare a diagnosticului timpuriu. **Materiale și metode:** Pe perioada anilor 2010-2019 în Republica Moldova a fost realizat un studiu retro- și prospectiv pe un eșantion de 373 de copii diagnosticați cu AVC. Au fost studiați factorii de risc posibili implicați în dezvoltarea AVCI. Din toți cei 373 de copii au fost selectați 231 de copii cu AVCI, diagnosticați în perioada de referință. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statusul somatic general, investigații prin neurosonografie, electroencefalografie, imagistică prin rezonanță magnetică și tomografie computerizată cerebrală (la necesitate). **Rezultate și discuții:** A fost realizată analiza cauzelor și factorilor de risc predictivi pentru dezvoltarea AVCI. AVCI s-a întâlnit la 231 de copii, din toți cei diagnosticați cu AVC. Analiza statistică realizată pe eșantionul de 373 de copii cu AVC pediatric a arătat următoarele rezultate: din punctul de vedere al distribuției pe sexe, patologia analizată a predominat la sexul masculin, cu 218 cazuri (58,4%, 95_{CI} 55,85-60,95), față de sexul feminin – 155 de cazuri (41,6%, 95_{CI} 39,05-44,15). Structura AVC la copiii cercetați este următoarea: AVCI – 231 (61,9%, 95_{CI} 59,39-64,41) de cazuri; AVC hemoragic – 117 cazuri (31,4%, 95_{CI} 29,0-33,8) și AVC mixt – 25 de cazuri (6,7%, 95_{CI} 5,41-7,99). Printre cei mai frecvenți factori de risc pentru dezvoltarea AVCI neonatal și pediatric menționăm: patologiile placentei – 85 de cazuri (36,8%, 95_{CI} 33,63-39,97), patologiile membranelor fetale – 92 de cazuri (39,8%, 95_{CI} 35,58-43,02), patologiile cordonului ombilical – 99 de cazuri (42,9%, 95_{CI} 39,64-46,16), patologiile lichidul amniotic meconial – 110 cazuri (47,6%, 95_{CI} 44,31-50,89), nașterea prin operație cezariană de urgență – 107 cazuri (46,3%, 95_{CI} 43,02-49,58) etc. Dintre cauzele etiologice ale AVCI menționăm: malformațiile congenitale de cord – 36 de cazuri (15,6%, 95_{CI} 13,21-17,99); sindroamele genetice – 14 cazuri (6,1%, 95_{CI} 4,53-7,67); bolile sistemice – 44 de cazuri (19,0%, 95_{CI} 17,32-21,58); encefalopatiile neonatale – 21 de cazuri (9,1%, 95_{CI} 7,21-10,99) etc. **Concluzii:** Factorii de risc ai AVCI reprezintă o problemă importantă în cercetarea clinică. Cel mai des, nu există un singur factor de risc responsabil de apariția AVCI la copii. De obicei, diversitatea factorilor de risc creează o populație eterogenă de pacienți.

Cuvinte cheie: factori de risc, accident vascular cerebral, ischemic, copii

SUMMARY

Introduction: The characteristics of risk factors in ischemic cerebral vascular accident (stroke) (ICVA) in children are very different from those of adults. Similar to ICVA in adults, pediatric ICVA has a high percentage of death and disability. Some authors note common risk factors for ICVA in children, including respiratory infections of upper airways, mild head trauma, congenital heart defects, homocysteine metabolism disorders and thrombophilic disorders. **Aim:** study of risk factors of ICVA in children based on analysis of statistical data and pathologies in newborns and children of pediatric age to improve early diagnosis. **Materials and methods:** In 2010 – 2019 in the Republic of Moldova was carried a retrospective as well as prospective study on a sample of 373 children diagnosed with cerebral vascular accident (stroke) (CVA). Were studied possible risk factors related to ICVA. Of 373 children, 231 children with ICVA were selected, diagnosed during the reference period. The etiological diagnosis of ICVA included obtaining the historical data i. e., prenatal history, diseases of mother, pregnancy course, perinatal and postnatal history, neurological status and general somatic status, medical neurological ultrasound, electroencephalography, magnetic resonance imaging and optional cerebral computed tomography. **Results and discussions:** Has been carried out analysis of causes and predictive risk factors for ICVA development. ICVA was determined in 231 children with the diagnosis of stroke. The statistical analysis carried out on the sample of 373 children with pediatric CVA showed the following results: gender distribution showed prevailing the pathology in males, in 218 of cases (58,4%, 95_{CI} 55,85-60,95), compared to the females – in 155 of cases (41,6%, 95_{CI} 39,05-44,15). The distribution of CVA in analyzed patients was as follows: ICVA – 231 of cases (61,9%, 95_{CI} 59,39-64,41), hemorrhagic CVA in 117 of cases (31,4%, 95_{CI} 29,0-33,8) and mixed CVA in 25 cases (6,7%, 95_{CI} 5,41-7,99). Among the most common risk factors for the development of neonatal ICVA we note pathologies of placenta in

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul National de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

¹ State University of Medicine and Pharmacy “N. Testemitsanu”, Chisinau, Republic of Moldova

² Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

³ National Center of Epileptology, Chisinau, Republic of Moldova

Adresa de corespondență:

Mariana Sprincean, e-mail: mariana.sprincean@usmf.md

Corresponding Author:

Mariana Sprincean, e-mail: mariana.sprincean@usmf.md

85 of cases (36,8%, 95_{CI} 33,63-39,97), pathologies of amniotic membranes in 92 of cases (39,8%, 95_{CI} 35,58-43,02), pathologies of umbilical cord in 99 cases (42,9%, 95_{CI} 39,64-46,16), pathologies of amniotic fluid with meconium in 110 of cases (42,9%, 95_{CI} 39,64-46,16), history of urgent caesarean section in 107 cases (46,3%, 95_{CI} 43,02-49,58), etc. Among the etiological causes of ICVA were noted congenital heart anomalies in 36 of cases (15,6%, 95_{CI} 13,21-17,99), genetic syndromes in 14 of cases (6,1%, 95_{CI} 4,53-7,67), systemic diseases in 44 of cases (19,0%, 95_{CI} 17,32-21,58), neonatal encephalopathy in 21 of cases (9,1%, 95_{CI} 7,21-10,99) etc. **Conclusions:** ICVA risk factors are an important problem in clinical research. Most often, there is not a single risk factor responsible for the development of ICVA in children. Typically, the diversity of risk factors creates a heterogeneous population of patients.

Keywords: risk factors, stroke, ischemic, children

INTRODUCERE

Studierea factorilor de risc ai accidentului vascular cerebral ischemic (AVCI) la copii constituie o temă de o deosebită actualitate pentru neurologia pediatrică și generală contemporană, atât de la noi din țară, cât și de peste hotare și reprezintă un obiect al studiului științific extrem de valoros. În prezent, în Republica Moldova se înregistrează un număr destul de mare de copii care au suferit AVCI, iar incidența acestora nu este studiată. Potrivit mai multor studii, incidența AVCI pediatric, este de 2-13/100000 de copii. AVCI cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile, cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. AVCI fetal poate să apară între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCI perinatal este determinat de o leziune ischemică ce apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal. Datele din literatură relevă că AVCI perinatal este diagnosticat la 1 din 2300-5000 de nou-născuți vii, rata mortalității estimate fiind de 3.49/100.000 anual [2]. AVCI neonatal reprezintă o subcategorie din cadrul AVCI perinatal. Posibil ca aceste date să fie subestimate din cauza manifestărilor clinice obscure ale AVCI neonatal. AVCI apare cu o perturbare focală a circulației cerebrale secundară ruperii sau embolizării arteriale sau venoase, confirmat prin examene neuroimagistice sau neuropatologice. Copiii care suferă un AVCI rămân frecvent cu consecințe grave pentru tot restul vieții.

Factorii de risc ai AVCI la copil și adolescent sunt diferiți față de AVCI la adult. Printre factorii etiologici ai AVCI la copii pot fi menționați: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, anomaliile de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliile arterio-venoase), malformațiile congenitale de cord, trombofiliile ereditare și dobândite, siclemia, tulburările metabolice, infecțiile virale herpetice și factorii de mediu [2].

Potrivit lui A. Kirton, G. de Veber, AVCI perinatal cel mai des apare pe fondul următoarelor cauze etiologice: siclemia, neuroinfecțiile, malformațiile

congenitale de cord, hiperhomocisteinemia, deshidratarea, tulburările de coagulare etc. [3]. AVCI neonatal cel mai des apare în urma ocluziei arterei cerebrale medii; mai rar se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și arterelor cerebrale anterioare și posterioare. La fel, este posibilă afectarea câtorva artere în AVCI ca rezultat al meningitei, emboliei, trombofiliei, arteriopatiilor, degradării unui tromb mare în câțiva mici.

Factorii genetici și sindromul Moyamoya. Arteriopatiile determinate genetic sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca o cauză a AVCI pentru copii. Lista continuă să se extindă, inclusiv mutațiile COL4A1, ACTA2 și pericentrină (MOPD2) și sindroame precum Alagille și PHACE. Cel mai studiat sindrom este boala Moyamoya, care se caracterizează printr-o stenoză progresivă, de obicei bilaterală, sau ocluzia arterelor carotide interne intracraniene, care implică arterele cerebrale anterioare și mediale. Cauza bolii MMD o constituie mutațiile în gena RNF213 și alte mutații ale BRCC3 / MTCP1 și GUCY1A3 [4].

Coagulopatiile ereditare și trombofilia. Una sau mai multe stări protrombotice au fost identificate la un număr de la 20 până la 50% dintre copiii care au prezentat AVCI [5]. Principalele mutații asociate cu stări protrombotice sunt descrise în factorul V Leiden, protrombină G20210A, metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR; C677 T și A1298 C), proteina C, proteina S, antitrombină și lipoproteină (a) [6]. Majoritatea experților în AVC consideră coagulopatia ca fiind un potențial factor de risc pentru un AVC care funcționează, de obicei, în combinație cu alți factori, în loc să fie un mecanism cauzal independent. Astfel, este rezonabil să se caute stările protrombotice mai frecvente la pacienții cu un alt factor de risc de AVC identificat și la pacienții cu istoric de AVC ischemic sau trombotic (în acest caz, contraceptivele orale pot fi întrerupte la adolescenți). Dacă se constată că homocisteina este ridicată, ar putea fi luată în considerare dieta specifică sau suplimentarea cu folat, vitamina B6 sau vitamina B12 și, în general, pacienții

care au tendință protrombotică trebuie să fie adresați unui hematolog [6].

Copiii cu *siclemie* reprezintă un alt grup important de pacienți cu risc ridicat de arteriopatii și AVC. Înainte de strategiile moderne de prevenire primară, până la 11% dintre copiii cu boală cardiacă au avut un AVC clinic până la vârsta de 20 de ani. În 1992, Dopplerul transcranial (TCD) s-a dovedit a fi eficient în identificarea pacienților cu siclemie cu un risc ridicat de AVC, iar în prezent prevenirea primară este posibilă prin transfuzii cronice de celule roșii la pacienții cu siclemie cu viteză crescută de TCD. Această abordare a scăzut prevalența AVC cu aproximativ 1% [7].

AVCI în tulburările metabolice sunt rare, dar importante pentru copii. În tulburări mitocondriale epuizarea energiei duce la leziuni ischemice. În tulburările ciclului, depozitele toxice duc la distrugerea țesutului cerebral. Din acest motiv, AVCI în tulburările metabolice nu apar într-un anumit teritoriu vascular (MELAS, de exemplu, arată o predilecție pentru AVC în zona occipitală). Alte probleme metabolice, cum ar fi boala Fabry, duc la o arteriopatie focală [8].

Boala cardiacă este încă recunoscută drept un factor de risc presupus pentru AVCI, care prezintă o frecvență ridicată în seria de cazuri (19% dintre copiii cu tromboză arterială, conform Registrului canadian de AVC ischemic canadian) [9]. Leziunile cardiace congenitale complexe, cu șunturi de la dreapta la stânga și cianoză sunt în special predispușe la provocarea unui AVCI (mai ales dacă nu este corectat sau în perioada perioperatorie), dar AVCI a fost descris și la copiii cu alte leziuni congenitale cardiace și ocazional, cu tulburări ale miocardului sau ale valvelor cardiace [10].

SCOPUL

Studierea factorilor de risc în AVCI la copii în baza analizei datelor statistice și patologiilor la nou-născuți și copii de vârstă pediatrică, cu scop de ameliorare a diagnosticului timpuriu.

MATERIALE ȘI METODE

Am studiat factorii de risc posibili pentru dezvoltarea AVCI la 373 de copii cu AVC în condițiile Republicii Moldova pe perioada anilor 2010-2019. Au fost selectați 231 de copii cu AVCI diagnosticați în perioada dată. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli

asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statutul somatic general, investigațiile neurodiagnostice (neurosonografia, electroencefalografia), neuroimagistice (imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată cerebrală).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

A fost realizat un studiu retro- și prospectiv al unui eșantion de 373 de copii din Republica Moldova care au suferit un AVC în perioada 2010-2019. Dintre ei au fost selectați 231 de copii cu AVCI, în cazul cărora a fost realizată analiza etiologiei și factorilor de risc predictivi pentru dezvoltarea bolii.

Analiza statistică realizată pe un eșantion de 373 de copii cu AVC pediatric a arătat următoarele rezultate: din punctul de vedere al distribuției pe sexe, patologia analizată predomină la sexul masculin, cu 218 cazuri (58,4%, 95_{CI} 55,85-60,95), față de sexul feminin – 155 de cazuri (41,6%, 95_{CI} 39,05-44,15). Structura AVC la copiii cercetați este următoarea: AVCI – 231 (61,9%, 95_{CI} 59,39-64,41) copii – 117 (31,4%, 95_{CI} 29,0-33,8) copii – AVCH și 25 (6,7%, 95_{CI} 5,41-7,99) copii – AVC mixt (Fig. 1).

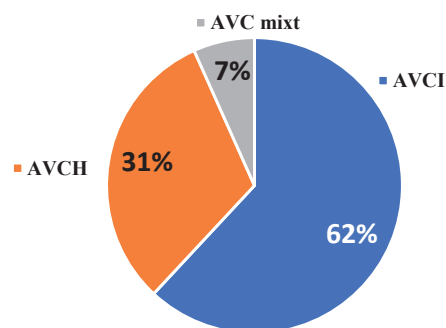


Figura 1. Tipurile de AVC la copiii investigați (%)

Analiza anamnezei obstetricale denotă prezența unei evoluții nesatisfăcătoare a sarcinii în circa jumătate dintre cazuri. Dintre cei mai frecvenți factori de risc pentru AVCI neonatal și pediatric menționăm: patologiile placentei – 85 (36,8%, 95_{CI} 33,63-39,97) de cazuri, patologiile membranelor fetale – 92 (39,8%, 95_{CI} 35,58-43,02) de cazuri, patologiile cordonului ombilical – 99 (42,9%, 95_{CI} 39,64-46,16) de cazuri, lichidul amniotic meconial – 110 (47,6%, 95_{CI} 44,31-50,89) cazuri, nașterea prin operație cezariană de urgență – 107 (46,3%, 95_{CI} 43,02-49,58) cazuri, inclusiv alți factori prezentați în figura 2.

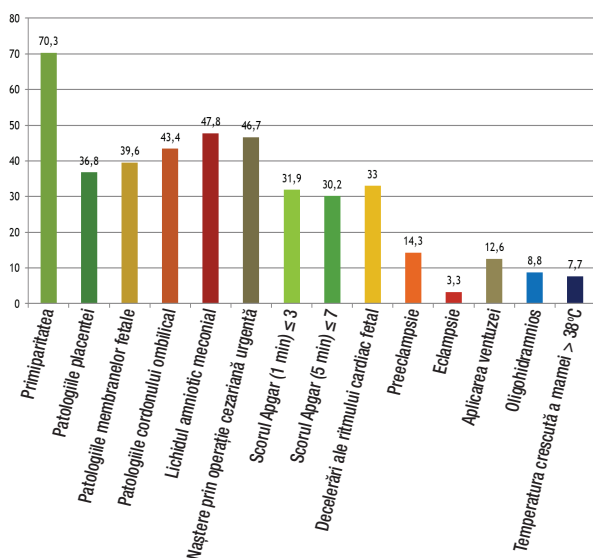


Figura 2. Factorii de risc pentru AVC neonatal și pediatric (%)

Unul dintre factorii de risc în apariția patologiilor perinatale îl reprezintă vârsta maternă, îndeosebi de până la 18 ani și cea care depășește 30 de ani. Vârsta mamelor la nașterea copiilor prematuri incluși în studiu a fost de la 17 ani până la 45 de ani (media $25,4 \pm 5,2$). Numărul total de mame minore a fost de 8 (3,5%, $95_{CI} 2,3-4,7$), cel al mamelor cu vârsta de peste 30 de ani – 109 (47,2%, $95_{CI} 43,92-50,48,64$), dintre care 12 aveau vârste ce depășeau 40 de ani (5,2%, $95_{CI} 3,74-6,66$). Marea majoritate a copiilor din lotul de studiu proveneau din mediul rural – 156 de copii (67,5%, $95_{CI} 64,42-70,58$), în timp ce 82 de copii (35,5%, $95_{CI} 32,35-38,65$) erau din mediul urban. Analizând datele anamnezei obstetricale a grupului de bază, am constatat că în 84 (36,4%, $95_{CI} 33,23-39,57$) dintre cazuri gravidele prezentau în anamneză avorturi spontane sau sarcini stopate în evoluție. Evoluția patologică a sarcinii se caracteriza prin diverse complicații apărute din primul și al doilea trimestru de sarcină.

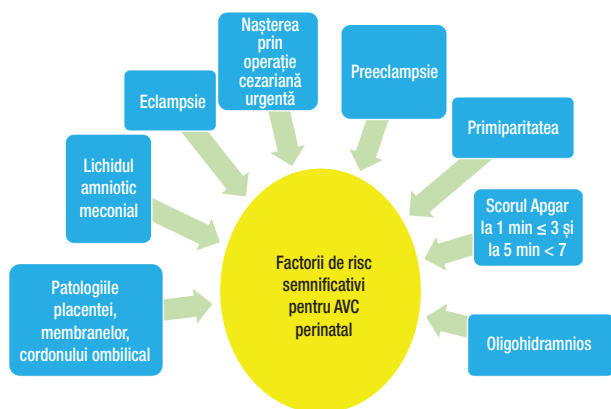


Figura 3. Factorii de risc în AVC perinatal (%)

Astfel, cea mai frecventă complicație a perioadei antenatale a fost iminența de naștere prematură – 112 cazuri (48,5%, $95_{CI} 45,21-51,79$), preeclampsia – 34 de cazuri (14,7%, $95_{CI} 12,37-17,03$) și eclampsia – 8 cazuri (3,5%, $95_{CI} 2,3-4,7$).

Potrivit rezultatelor studiului, 216 (93,5%, $95_{CI} 91,88-95,12$) copii au suferit AVC în perioada neonatală și 15 (6,5%, $95_{CI} 4,88-8,12$) copii în perioada copilăriei fragede și în adolescență (Fig. 4).

Dintre cauzele etiologice ale AVCI la copiii cercetați menționăm: malformații congenitale de cord – 36 (15,6%, $95_{CI} 13,21-17,99$); sindroame genetice – 14 (6,1%, $95_{CI} 4,53-7,67$); boli sistemice – 44 (19,0%, $95_{CI} 17,32-21,58$) de copii; encefalopatii neonatale – 21 (9,1%, $95_{CI} 7,21-10,99$) ș.a., patologii prezentate în tabelul III.

Tabelul I. Etiologia AVCI la copii

Etiologia AVCI	Nr. Abs.	%, 95_{CI}
Malformații congenitale de cord	36	15,6%, $95_{CI} 13,21-17,99$
Boli sistemice	44	19,0%, $95_{CI} 17,32-21,58$
Encefalopatii neonatale	21	9,1%, $95_{CI} 7,21-10,99$
Sindroame genetice	14	6,1%, $95_{CI} 4,53-7,67$
Siclemia	4	1,7%, $95_{CI} 0,84-2,56$
Sdr. MELAS	2	0,9%, $95_{CI} 0,29-1,51$
Boli metabolice	7	3,0%, $95_{CI} 1,87-4,13$
Vasculite cerebrale	4	1,7%, $95_{CI} 0,84-2,56$
Infecții	15	6,5%, $95_{CI} 4,88-8,12$
Sindr. Moyamoya	2	0,9%, $95_{CI} 0,29-1,51$
Malformații cerebrovasculare	7	3,0%, $95_{CI} 1,87-4,13$
Tulburări de coagulabilitate	6	2,6%, $95_{CI} 1,55-3,65$
Angiopatie postvaricelă	2	0,9%, $95_{CI} 0,29-1,51$
Etiologie nedeterminată	67	29%, $95_{CI} 26,01-31,99$

Spectrul de boli și sindroame asociate cu riscul de AVCI în copilărie este semnificativ și variază în funcție de diferite perioade de vârstă. Etiologia AVCI fetal poate fi împărțită în următoarele grupe: patologia maternă, patologia sarcinii și nașterii, patologia fătului. Patologia maternă: traumă, infertilitate în anamneză, boli hematologice, boli metabolice, preparate farmacologice, epilepsie, diverse stări neclasificabile.

G. Jeong, B.C. Lim, J.H. Chae au constatat că cea mai frecventă cauză a AVCI perinatal este hipoxia intrauterină cronică, care duce la o modificare patologică a funcției metabolice și respiratorii

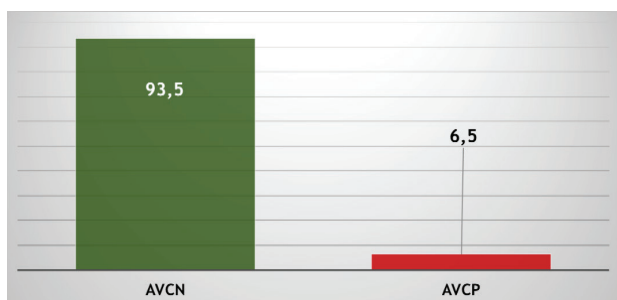


Figura 4. Perioada apariției AVC

a placentei. Modificările la nivelul placentei se produc adesea sub influența infecțiilor acute și cronice, a tulburărilor circulației fetoplacentare și a complicațiilor din perioada perinatală, care conduc la o alimentare insuficientă cu sânge a structurilor cerebrale și, în consecință, la formarea focarelor ischemice la făt și la nou-născut [11]. Toxicoză târzie a sarcinii constituie un factor etiologic important. La fel, drept factori etiologici ai AVCI perinatal, pot servi: 1) patologiile sarcinii și nașterii: anomaliile placentei și cordonului ombilical, infecțiile, oligo-, polihidramnios etc.; 2) patologiile fătului și nou-născutului: bolile hematologice, tulburările metabolice congenitale, infecțiile.

În lucrările sale, M.A. Steinlin, susține că în dezvoltarea AVCI neonatal au importanță următoarele cauze etiologice: patologia maternă, patologia sarcinii și nașterii, patologia fătului. Din patologia maternă menționăm: infertilitatea în anamneză, bolile metabolice, bolile imunologice; patologia sarcinii și a nașterii: preeclampsia, anomaliile placentare, cordonul ombilical; corioamniotita, infecțiile TORCH, encefalopatiile perinatale, trauma la naștere [12]. La naștere, tulburările circulației sangvine pot apărea în urma asfexiei acute, a traumatismelor. În cazul traumei natale, are loc deteriorarea mecanică a țesuturilor cerebrale fetale. Traumatismul regiunii cervicale a coloanei vertebrale în timpul nașterii devine cauza principală pentru dezvoltarea ulterioară a stenozei și trombozei vaselor bazinului vertebrobazilar. Leziunile structurilor țesuturilor pot duce la tulburări circulatorii cu edem, congestie venoasă, stază, tromboză și ischemie.

În contextul cercetării de față este nevoie de a aduce în prim-plan mai multe cauze dependente de vârstă, care pot servi drept factori de risc în apariția AVCI la copii. Autorii A.A. Mallick, V. Ganesan, F.J. Kirkham menționează în primul rând *factorul*

cardiac. Astfel, potrivit cercetătorilor, boala cardiacă este cea mai frecventă cauză de AVC în copilărie, reprezentând până la o treime din toate AVC. La copiii cu o reparație cardiacă sau cateterism, aproape 50% dintre AVC apar în decurs de 72 de ore. Leziunile cianotice prelungite provoacă policitemie și anemie, ambele crescând riscul de tromboembolism și infarct cerebral. Cheagurile embolice pot apărea la copiii cu cardiomiopatii, boli reumatice și cardiace, valve protetice sau vegetații valvulare din endocardită. Un foramen ovale patent (FOP) se poate produce la peste 35% dintre persoanele cu vârsta de la 1 la 29 de ani și poate servi ca un portal pentru evenimente embolice venoase pentru a trece de la dreapta la stânga inimii [13]. Când un copil se naște cu un defect cardiac sau cu anomalii cardiace congenitale, riscul de a avea un AVC este mai mare. Bolile de inimă, cum ar fi reumatismul cardiac, pot fi dezvoltate și mai târziu în copilărie. AVC nu este de obicei primul semn al bolilor de inimă. Adesea patologiile inimii sunt diagnosticate la copii înainte de apariția unui AVC. Bolile de inimă ce includ bolile cardiace congenitale (de exemplu: defect septal atrial sau ventricular, stenoză aortică sau boli cardiace congenitale complexe) și bolile cardiace dobândite (de exemplu: endocardită, miocardită, aritmie, valve cardiace artificiale) pot provoca embolii vasculare arteriale, acești pacienți putând suferi, de asemenea, o embolie vasculară atunci când sunt supuși cateterismului cardiac sau chirurgiei cardiace. Anomaliile vasculare congenitale, malformațiile vasculare arteriovenoase reprezintă cea mai frecventă cauză a AVC hemoragic la copii. Aceasta se explică în principal prin faptul că în perioada formării fătului, dezvoltarea microvasculară a creierului este anormală, astfel încât sângele arterial curge direct în venă. Vasele de sânge malformate se vor rupe atunci când venele nu vor suporta o presiune ridicată. Perioada maximă de debut este de doisprezece ani, fiind considerată ca o bombă ascunsă în corp.

În al doilea rând, în grupul determinantelor, cercetătorii K. Ohene-Frempong, S.J. Weiner ș.a. includ *factorul hematologic*. Lucrările acestor savanți denotă că siclemia (SCD) este o cauză foarte frecventă de AVC pediatric, care apare în 285 de cazuri la 100.000 de copii afectați [14]. Stroke-ul poate să apară mai devreme de vârsta de 18 luni, dar la majoritatea copiilor se manifestă după vârsta de cinci ani. AVCI este mai frecvent la vârsta mai tânără (mică), în timp

ce AVCH apare mai frecvent la copiii mai mari și la adulți. Stroke-ul poate apărea în absența durerilor sau crizelor aplastice. L.A. Verduzco, D.G. Nathan consideră că două treimi dintre copiii cu SCD care au avut AVC anterior, dar rămân netratați, vor avea o recurență [15]. Fiziopatologia exactă nu este foarte clară, deși implică probabil elemente de anemie, ocluzie microvasculară, stază, provocând reperfuzie fiziologică și disfuncție endotelială. Tulburările protrombotice au fost identificate la 30-76% dintre pacienții care au prezentat evenimente arteriale sau venoase și ar trebui să fie suspectate în cazul în care există un istoric familial de AVCI cu debut timpuriu (în special în cazul în care apare sub 55 de ani), boli de inimă, embolie pulmonară sau venoasă profundă, evenimente de tromboză [16]. Tulburările protrombotice dobândite, secundare din deficiențele de proteină C și S pot apărea la copiii cu insuficiență renală și boli de ficat, incluzând sindromul nefrotic cu pierderea factorilor de coagulare. Deficitul de proteină C a fost, de asemenea, raportat la copiii care iau valproat. Deficitul de fier a fost raportat la copiii cu AVCI și tromboză venoasă, fără vreo altă etiologie aparentă. Tulburările de coagulare a sângelui, cunoscute și sub denumirea de afecțiuni protrombotice, pot determina îngroșarea sângelui și favoriza coagularea mai rapidă. Aceste tulburări pot fi prezente la naștere sau se pot dezvolta ulterior. Un copil se poate naște cu o mutație genetică ce face ca sângele să se coaguleze mai repede. AVC este adesea primul semn al unei tulburări de sângerare. Anumite boli și probleme precum meningita, sepsisul, diareea, deshidratarea sau deficiența de fier pot provoca, de asemenea, anomalii de coagulare. Coagularea anormală a sângelui, care include coagularea intravasculară sistemică, deficiența de vitamina K, trombocitele scăzute și bolile hepatice, poate provoca AVC hemoragic.

În al treilea rând, autorii R.R. Mahale, A. Mehta, A.K. Shankar, A. Miryala remarcă *factorul infecțios*. Infecția cu varicelă poate duce la infarctul ganglionilor bazali. Infecția cu HIV poate cauza un AVC secundar vasculitei induse de HIV, vasculopatie cu anevrisme ulterioare sau hemoragie în contextul trombocitopeniei imune [17]. Între 5-12% dintre copiii cu meningită bacteriană, meningită TBC și encefalită virală vor avea un AVC din cauza vasculitei locale și trombozei. Neurobruceloza, infecțiile capului și gâtului, cum ar fi mastoidita sau infecțiile

periorbitale, rămân cauze importante de AVCI [18]. În literatură au fost raportate și infecții legate de AVCI la copii: mycoplasma, enterovirus, varicela, encefalita japoneză, virusul gripal, SIDA etc.

În al patrulea rând, S.E. Roach ș.a. menționează *factorul vascular* drept factor de risc în etiologia AVCI la copii. Malformațiile arteriovenoase (AVM) sunt cele mai frecvente cauze de AVCH din copilărie, dar pot provoca, de asemenea, un AVC trombotic [19]. AVM pot fi asociate cu sindroame neurocutanate, cum ar fi sindromul Osler-Weber-Rendu (telangiectazie hemoragică ereditară), boala Sturge-Weber, neurofibromatoza sau sindromul von Hippel-Lindau. Moyamoya este o altă cauză vasculară importantă de AVC din copilărie și este asociată cu diverse condiții, cum ar fi sindromul Down, neurofibromatoza și siclemia [20].

În al cincilea rând, în calitate de factor determinant, cercetătorii D. Papandreu, P. Malindretos, M. Arvanitidou descriu *factorul sindromic și tulburările metabolice* ca fiind rare; la copiii cu sindromul Marfan există un risc crescut pentru complicații neurovasculare ischemice. Copiii cu scleroză tuberoasă au un risc mare de evenimente embolice și pot avea, de asemenea, AVCH secundar hipertensiunii, hemoragiei tumorale sau rupturii unui vas anormal. Homocisteinuria poate cauza AVCI și ar trebui să fie suspectată în prezența retardului mental asociat cu dislocarea cristalinului și, ocazional, pectus excavatum [21]. Deficiențele nutriționale de acid folic sau vitamina B12 pot provoca, de asemenea, hiperhomocisteinemie, ceea ce duce la AVC. Există un risc crescut pentru AVCI secundar trombozei și în arterioscleroza prematură, aceasta din urmă fiind cauzată și de tulburări lipoproteice familiale [6]. Pacienții cu homocisteinurie au angieneză slabă și elasticitate slabă, iar sângele formează ușor embolie, ceea ce face un grup cu risc ridicat de apariție a AVC la copii. În plus, problemele obezității și hiperlipidemiei nu sunt mai puțin frecvente la copii, ceea ce face ca problema arteriosclerozei să apară mai devreme și să sporească riscul de AVC pediatric.

În al șaselea rând, *vasculita cerebrală* constituie o cauză mai puțin comună de AVCI la copii, fiind frecventă la copii mai mari de 14 ani [22]. Deși vasculita idiopatică este cel mai frecvent diagnosticată, semnele și simptomele de vasculită sistemică în boala Kawasaki, Henoch-Schonlein (HSP), poliarterita nodoasă,

arterita Takayasu, artrita reumatoidă juvenilă, lupusul eritematos sistemic, boala inflamatorie a intestinului, sarcoidoza, sindromul Sjogren sau boala Behcet trebuie avute în vedere. Un copil poate avea și un AVC deoarece arterele din creierul lui sunt neregulate sau înguste. Când un copil se naște cu arteriopatie, de cele mai multe ori acest lucru nu este detectat. Copiii cu artere neregulate ar trebui să fie monitorizați îndeaproape de către echipa de monitorizare a AVC deoarece prezintă un risc mai mare de a recidiva. Leziunile mecanice la nivelul capului și gâtului pot provoca un accident vascular cerebral ischemic. Boala Moyamoya este o tulburare cerebrovasculară specială, care provoacă treptat stenoza și blocarea vaselor mari de sânge cerebral. Clinic, se manifestă adesea prin atacuri ischemice tranzitorii repetate. De obicei, simptomele se remit într-o zi. De exemplu, un copil prezintă adesea slăbiciunea (la membrele superioare și inferioare) după un episod de plâns, și apoi se recuperează de unul singur, așa că este ușor de ignorat la început. Unele boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos, sunt predispușe să provoace leziuni inflamatorii în vasele de sânge ale creierului, ceea ce duce la AVC ischemic.

În al șaptelea rând, un șir de autori, printre care C. Noje, K. Cohen, L.C. Jordan, descriu *factorii oncologici*. Copiii cu cancer au un risc crescut pentru AVCI, ca urmare a bolii lor, tratamentului ulterior și susceptibilității la infecții [23]. Hemoragia intracraniană poate complica o tumoră intracraniană. Leucemia și limfomul pot crea o stare de hipercoagulabilitate și hipervâscoză. Tratamentul cu L-asparaginază scade nivelurile plasmatice de antitrombină și poate declanșa tromboză venoasă la copiii cu leucemie care primesc concomitent prednison. Radioterapia în gliomele chiasmei optice sau alte tumori din regiunea supraselară poate provoca vasculopatii care duc la AVCI, acestea putând fi precedate de atacuri ischemice tranzitorii (AIT) începând de la luni și chiar după ani de tratament.

În al optulea rând, *trauma* figurează în calitate de factor determinant al AVCI la copii, menționat

de savanții M.T. Mackay, M. Wiznitzer. Copiii care au suportat traume craniocerebrale și cervicale sunt cu risc de a dezvolta un eveniment ischemic ulterior, disecția carotidei sau a arterelor vertebrale [24]. Hiperextensia sau leziunile de rotație în timpul traumatismelor craniene minore, coliziunile de vehicule cu motor, sporturile, cum ar fi luptele, sau chiar manipularea chiropractică pot duce, de asemenea, la accidente vasculare cerebrale. Simptomele de disecție arterială traumatică pot fi întârziate cu 24 de ore, iar riscul este mai mare în termen de câteva zile de la leziunile vasculare.

În cele din urmă, în al nouălea rând, *drogurile* reprezintă factori de risc în etiologia AVCI la copii. Riscurile asociate consumului de droguri, atât ilicite, cât și prescrise vizează în special adolescenții. Infarctele cerebrale și hemoragia au fost raportate la pacienții cu abuz de droguri, cum ar fi amfetaminele, ecstasy-ul, cocaina, fenciclidina (PCP) și lipici sniffing-ul. Substanțele stimulante și heroina pot provoca, de asemenea, vasculopatii care predispun la infarct. Adolescențele care utilizează contraceptive orale sunt cu risc mai mare de tromboză venoasă cerebrală. Suprasolicitarea alcaloizilor de ergot în tratamentul migrenelor acute este asociată cu un risc crescut de evenimente ischemice.

CONCLUZII

Factorii de risc ai AVCI reprezintă o problemă importantă în cercetarea clinică. Ca rezultat al cercetării se constată că stabilirea etiologiei AVCI la copii este un domeniu foarte important, determinat de factorii de risc multipli. Caracteristicile determinantelor AVCI la copii sunt foarte diferite de cele ale adulților. De obicei, nu există un singur factor de risc care să predomine în etiologia AVCI la copii. Diversitatea factorilor de risc creează o populație eterogenă de pacienți. Investigațiile privind stabilirea factorilor de risc în etiologia ischemiei cerebrale la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric.

*

**

INTRODUCTION

The study of risk factors for ischemic cerebral vascular accident (ICVA) in children is a topic of current importance for contemporary pediatric neurology as well as general neurology on the national as well as international level and represents a subject of extremely valuable scientific researches. There are currently a large number of children with ICVA in the Republic of Moldova, and their incidence is not yet studied. According to several studies, the incidence of pediatric ICVA is from 2 to 13 for 100000 of children. ICVA most often occurs in the prenatal period and in the first 28 days of life, with a frequency of 1:4000 of live newborns [1]. Fetal ICVA may occur from the 14th week of gestation. Perinatal ICVA is caused by an ischemic lesion that occurs from the 20th week of gestation to 28 days after birth. Data from the literature reveal that perinatal ICVA is diagnosed in 1 from 2300 – 5000 live newborns, with an estimated mortality rate of 3.49 for 100000 children per year [2]. Neonatal ICVA is a subcategory within perinatal ICVA. Above data is possibly underestimated due to obscure clinical manifestations of neonatal ICVA. ICVA occurs as a result of focal disorders of cerebral circulation secondary to rupture of vessels or arterial or venous embolization, confirmed by neuroimaging or neuropathological examinations. In children suffering from a ICVA frequently develops life-lasting persistent and serious neurological sequelae.

The risk factors of ICVA in children and adolescents are different from the risk factors of this pathology in adults. Etiological factors of ICVA in children may include neonatal encephalopathy, some genetic syndromes, hereditary dysplasias of connective tissue, abnormalities of development of cerebral vessels, from which more frequent are vascular abnormalities, congenital heart anomalies, hereditary and acquired thrombophilias, sickle cell disease, metabolic disorders, herpetic viral infections and environmental factors [2]. Neonatal ICVA most often occurs as a result of occlusion of the middle cerebral artery, less often in the area of the internal carotid artery and anterior and posterior cerebral arteries. Similarly, ICVA can possibly occur in the case of the damages of arteries as a result of meningitis, embolization, thrombophilia, arteriopathies, and decomposition of a large thrombus which lead to embolization.

Studying risk factors in ICVA in children is a

very important matter and the views about the topic can be varied in different countries. According to A. Kirton and G. de Veber perinatal ICVA most often occurs on the background of the following etiological causes: sickle cell disease, infections of nervous system, congenital heart anomalies, increased of serum level of homocysteine, dehydration, disorders of blood clotting etc. [3]. Neonatal ICVA most often occurs following occlusion of the middle cerebral artery and, rarely, after disorders of circulation in the area of the internal carotid artery and anterior and posterior cerebral arteries. Similarly, in ICVA are possible pathology of several arteries as a result of meningitis, embolization, thrombophilia, arteriopathies and decomposition of a large thrombus which lead to embolization.

OBJECTIVE OF THE STUDY

Researches of risk factors in ICVA in children based on analysis of statistical data and clinical cases in newborns and children of pediatric age to improve the early diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

Were investigated the possible risk factors for the development of ICVA in 373 children from the Republic of Moldova with CVI during the years from 2010 to 2019. For the study were selected 231 children with ICVA diagnosed during the studied period. The etiological diagnosis of ICVA included obtaining of historical data, i. e., prenatal history, diseases of mother, course of pregnancy, perinatal and postnatal history, neurological status and general somatic status, neurological investigations, i.e., neurosonography, electroencephalography, and neurological imaging, i.e., magnetic resonance imaging and cerebral computed tomography.

RESULTS

Was carried out a retrospective as well as prospective study of a sample of 373 children from the Republic of Moldova who suffered stroke in the period from 2010 to 2019 was carried out. In this group were selected 231 children with ICVA, in which were analyzed etiological factors and predictive risk factors for the development of the disease.

The statistical analysis of 373 children from pediatric population with CVA showed the prevalence of males with 218 cases in males (58,4%,

95_{CI} 55,85-60,95), compared to the females 155 cases (41,6%, 95_{CI} 39,05-44,15). The structure of CVI in children studied is as follows: ischemic CVA (ICVA) in 231 of the cases (61,9%, 95_{CI} 59,39-64,41), hemorrhagic CVA (HCVA) in 117 cases (31,4%, 95_{CI} 29,0-33,8) and 25 cases of mixed CVA (6,7%, 95_{CI} 5,41-7,99) (Fig. 1).

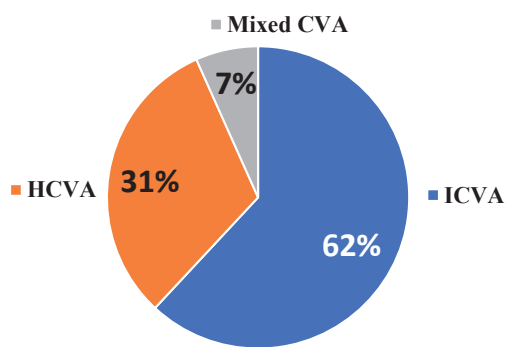


Figure 1. Types of CVA in investigated children (%).

Analysis of obstetric history shows the presence of a pathological course of pregnancy in about half of cases. Among the most common risk factors for neonatal stroke are pathologies of placenta in 85 of cases (36,8%, 95_{CI} 33,63-39,97), pathologies of amniotic membranes in 92 of cases (39,8%, 95_{CI} 35,58-43,02), pathologies of the umbilical cord in 99 of cases (42,9%, 95_{CI} 39,64-46,16), meconium in amniotic fluid in 110 cases (47,6%, 95_{CI} 44,31-50,89), using urgent caesarean section in 107 of cases (46,3%, 95_{CI} 43,02-49,58) as well as other factors shown in Figure 2.

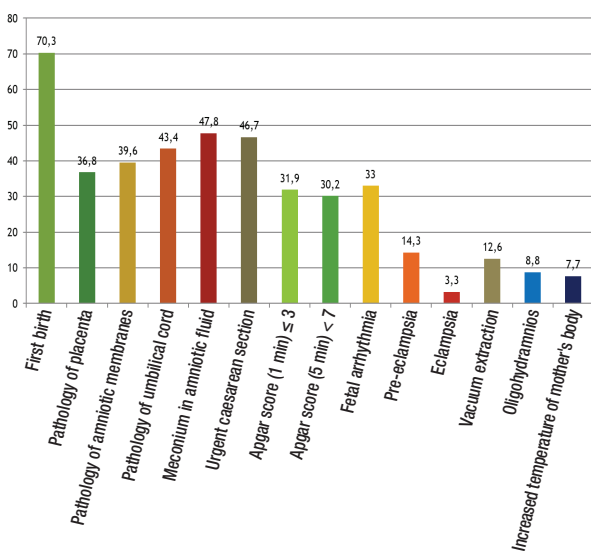


Figure 2. Risk factors of neonatal ICVA (%).

One of the risk factors in the development of perinatal pathologies is the maternal age, especially up to 18 years and that which exceeds 30 years. The age of mothers at birth of premature babies included in the study was from 17 years to 45 years (average 25,4±5,2). The total number of young mothers was 8 (3,5%, 95_{CI} 2,3-4,7), and the number of mothers older than 30 years of age was 109 (47,2%, 95_{CI} 43,92-50,48,64), 12 of whom were older than 40 years of age (5,2%, 95_{CI} 3,74-6,66). The vast majority of children included in the study were from rural areas, i. e., 156 children (67,5%, 95_{CI} 64,42-70,58), while 82 children were urban (35,5%, 95_{CI} 32,35-38,65). Analyzing the data of the obstetric anamnesis of the basic group we found that in 84 cases (36,4%, 95_{CI} 33,23-39,57) in obstetrical history were miscarriages or stopping of fetal development. Pathological evolution of pregnancy was characterized by various complications of first and second trimesters of pregnancy.

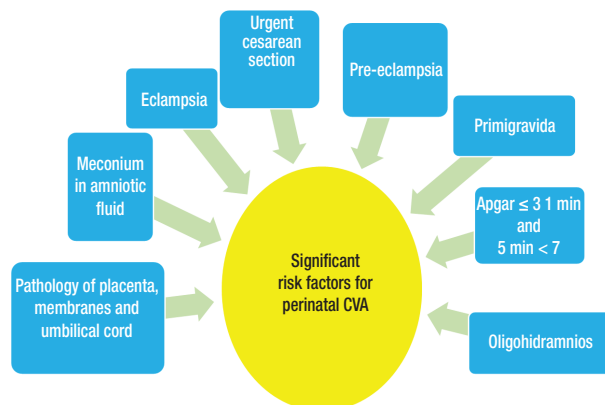


Figure 3. Perinatal risk factors of ICVA (%).

Thus, the most common complication of the antenatal period was the threatened premature birth in 112 of cases (48,5%, 95_{CI} 45,21-51,79), pre-eclampsia in 34 of cases (14,7%, 95_{CI} 12,37-17,03) and eclampsia in 8 of cases (3,5%, 95_{CI} 2,3-4,7).

According to the study results, 216 children had ICVA during the neonatal period (93,5%, 95_{CI} 91,88-95,12) and 15 children had CVA in early childhood and adolescence (6,5%, 95_{CI} 4,88-8,12) children.

Among the etiological causes of ICVA in the children investigated we note congenital heart anomalies in 36 of cases (15,6%, 95_{CI} 13,21-17,99), genetic syndromes in 14 of cases (6,1%, 95_{CI} 4,53-7,67), systemic diseases in 44 of cases (19,0%, 95_{CI} 17,32-21,58), neonatal encephalopathy in 21 of cases

(9,1%, 95_{CI} 7,21-10,99) and some other pathologies which are presented in Table I.

Table I. Etiology of ICVA in children.

Etiology of ICVA	Abs. No.	%, 95 _{CI}
Heart congenital anomalies	36	15,6%, 95 _{CI} 13,21-17,99
Systemic diseases	44	19,0%, 95 _{CI} 17,32-21,58
Neonatal encephalopathies	21	9,1%, 95 _{CI} 7,21-10,99
Genetic syndromes	14	6,1%, 95 _{CI} 4,53-7,67
Sickle cell disease	4	1,7%, 95 _{CI} 0,84-2,56
MELAS syndrome	2	0,9%, 95 _{CI} 0,29-1,51
Metabolic diseases	7	3,0%, 95 _{CI} 1,87-4,13
Cerebral vasculitis	4	1,7%, 95 _{CI} 0,84-2,56
Infections	15	6,5%, 95 _{CI} 4,88-8,12
Moyamoya syndrome	2	0,9%, 95 _{CI} 0,29-1,51
Cerebral vascular anomalies	7	3,0%, 95 _{CI} 1,87-4,13
Disorders of blood clotting	6	2,6%, 95 _{CI} 1,55-3,65
Post-varicella angiopathy	2	0,9%, 95 _{CI} 0,29-1,51
Oncological factors	2	0,9%, 95 _{CI} 0,29-1,51
Trauma	4	1,7%, 95 _{CI} 0,84-2,56
Non-determined etiology	61	26,4%, 95 _{CI} 23,5-29,6

DISCUSSIONS

The range of diseases and syndromes associated with the risk of ICVA in childhood is significant and varies depending to age. The etiology of fetal ICVA can be divided into the following groups: maternal pathology, pathology of pregnancy and birth and pathology of the fetus. In the case of maternal pathology the cause can be trauma, history of infertility, hematological and metabolic diseases, medication, epilepsy and various non-classifiable conditions.

In his works M. A. Steinlin argues that the development of neonatal ICVA can be provoked by the following etiological factors: maternal pathology, pathology of pregnancy and childbirth and pathology of the fetus. Concerning to maternal pathology we can note history of infertility, metabolic and immunological diseases, as well as pathology of pregnancy and childbirth, i.e., pre-eclampsia, placental abnormalities, pathology of umbilical cord,

chorioamnionitis, TORCH infections, perinatal encephalopathy and trauma at birth [12]. Immediately after birth, disorders of blood circulation can occur as a result of acute asphyxia and trauma. In the case of trauma at birth mechanical damage of fetal brain tissues can occurs. Trauma of the cervical region of the spine during childbirth becomes the main cause for the further development of stenosis and thrombosis of the vessels in the vertebrobasilar area. Injuries of tissue structures can lead to circulatory disorders with edema, venous congestion, stasis, thrombosis and ischemia.

Jeong G., Lim B. C. and Chae J. H. found that the most common cause of perinatal ICVA is chronic intrauterine hypoxia, which leads to a pathological change in the metabolic and respiratory function of the placenta. Changes in the placenta often occur due to acute and chronic infections, disorders of fetal circulation and complications in the perinatal period, which lead to insufficient blood supply to brain structures and, consequently, to the formation of ischemic foci in the fetus and newborn [11]. Late pregnancy toxemia is an important etiological factor. Similarly, perinatal ICVA can be precipitated by 1) pathologies of pregnancy and birth, i. e., abnormalities of the placenta and umbilical cord, infections, oligo- and polyhydramnios, etc.; 2) pathologies of the fetus and newborn, i. e., hematological diseases, congenital metabolic disorders and infections.

Keeping in mind the main aim of this study, it is necessary to stress several age-dependent risk factors in the occurrence of ICVA in children. Mallick A. A., Ganesan V. and Kirkham F. J. for a first time showed the role of *cardiac factor*. Thus, according to there authors, heart pathology is the most common cause of CVA in childhood, accounting for up to a third of all cases of CVA. In children with a cardiac interventions or catheterization about 50% CVA cases occurs within 72 hours. Persistent conditions with cyanosis can cause polycythemia and anemia, both increasing the risk of thromboembolization and cerebral infarction. Embolic clots can occur in children with cardiomyopathies, rheumatic and cardiac diseases, prosthetic valves or valvular vegetations caused by endocarditis. A patent foramen ovale (PFO) can occur in over 35% of patients aged from 1 to 29 years and can lead to venous embolic with passage from the right to left part of the heart [13]. When a child is born with a congenital heart defect the risk

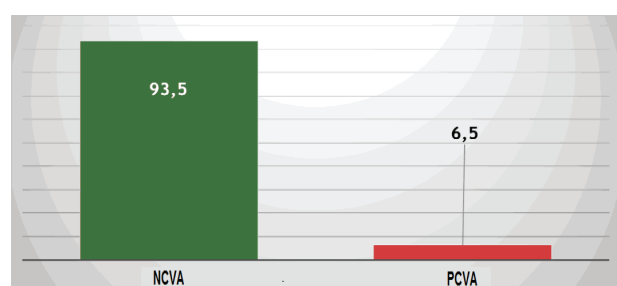


Figure 4. Period of onset of ICVA.

of CVA is increased. Heart diseases such as cardiac rheumatism may also develop later in childhood. CVA is not usually the first sign of heart diseases. Often heart pathologies are diagnosed in children before the appearance of CVA. Heart diseases including congenital anomalies, e. g., atrial or ventricular septal defect, aortic stenosis or complex congenital heart disease, and acquired heart diseases, e. g., endocarditis, myocarditis, arrhythmia and prosthetic heart valves, may cause arterial vascular embolization, as these patients may also suffer vascular embolization during cardiac catheterization or cardiac surgery. Congenital vascular abnormalities and arteriovenous vascular malformations are the most common cause of hemorrhagic CVA in children. This is mainly explained by the fact that during the formation of the fetus the microvascular development of the brain is abnormal, so the arterial blood flows directly into the vein. Malformed blood vessels will rupture when the veins do not withstand high pressure. The disease starts before the age of twelve years, being considered as a hidden threat in the body. In our study the cardiac factor determined by congenital heart malformations was found in 15,6%.

In the group of precipitating factors Ohene-Frempong K., Weiner S. J. et al. showed the *hematological factor*. The work of these authors showed that sickle cell disease (SCD) is a very common cause of pediatric CVA, which occurs in 285 cases for 100000 affected children [14]. Stroke may occur earlier than the age of 18 months, but in most children it manifests after the age of five years. ICVA is more common at younger age, while HCVA occurs more frequently in older children and adults. Stroke can occur in the absence of pain or afebrile seizures. Verduzco L. A. and Nathan D. G. stated that two-thirds of children with SCD who have had previous CVA without the treatment will have a relapse [15]. The exact physiology is not clear in details, although it probably involves influence of anemia, microvascular occlusion, stasis, which causes physiological reperfusion and endothelial dysfunction. Prothrombotic disorders have been identified in 30 – 76% of patients who have experienced arterial or venous events and should be suspected if there is a family history of early-onset ICVA, especially if it occurs under 55 years of age, heart disease, pulmonary embolism or deep vein thrombosis [16]. Acquired prothrombotic disorders secondary to deficiencies in protein C and S may

occur in children with renal failure and liver disease, including nephrotic syndrome with loss of clotting factors. Protein C deficiency has also been reported in children taking valproate. Iron deficiency has been reported in children with ICVA and venous thrombosis, without any other evident etiology. Blood clotting disorders, also known as prothrombotic disorders, can cause blood thickening and promote faster clotting. These disorders may be present at birth or may develop later. There can be a genetic mutation in newborn that increases blood clotting. Stroke is often the first sign of a bleeding disorder. Certain diseases and conditions such as meningitis, sepsis, diarrhea, dehydration or iron deficiency can also cause clotting disorders. Abnormal blood clotting, which includes disseminated intravascular coagulation, vitamin K deficiency, low platelets and liver disease, can cause hemorrhagic CVA. Data from our study show that the hematological factor was present in 2,6% of children with ICVA.

Mahale R. R., Mehta A., Shankar A. K. and Miryala A. note that the *infectious factor* is important in etiology of ICVA in children. Varicella can lead to an infarction in the area of basal ganglia. HIV infection can cause a stroke secondary to HIV-induced vasculitis, vasculopathy with subsequent aneurysms or hemorrhage on the background of immune thrombocytopenia [17]. Five to twelve percent of children with bacterial meningitis, tuberculous meningitis and viral encephalitis manifest a stroke due to local vasculitis and thrombosis. Neurobrucellosis, head and neck infections, such as mastoiditis or periorbital infections, remain important causes of ICVA [18]. Have been reported also ICVA-related infections in children, e. g., mycoplasma, enterovirus, varicella, Japanese encephalitis, influenza virus, HIV, etc. Our study showed that 6,5% of children with ICVA had different infections.

Roach S. E. et al. showed the *vascular factor* as a risk factor of ICVA in children. Arteriovenous malformations (AVM) are the most common causes of HCVA in childhood, but can also cause a thrombotic CVA [19]. AVM may be associated with neurocutaneous syndromes such as Osler-Weber-Rendu syndrome, i.e., hereditary hemorrhagic telangiectasia, Sturge-Weber disease, neurofibromatosis or von Hippel-Lindau syndrome. Moyamoya is another important vascular cause of childhood CVA and is associated

with various conditions such as Down syndrome, neurofibromatosis and sickle cell disease [20]. In 3,0% of children studied in the current study had cerebral arteriovenous malformations, and 0,9% of children have had Moyamoya syndrome.

Papandreou D., Malindretos P., and Arvanitidou M. consider *syndrome factor* and *metabolic disorders* as an etiological factor of CVA. These conditions are rare, e. g., children with Marfan syndrome have an increased risk for ischemic neurovascular complications. Children with tuberous sclerosis have a high risk of embolic events and may also have HCVA secondary to hypertension, hemorrhage in a tumor or rupture of an abnormal vessel. Homocystinuria can cause ICVA and should be suspected in the presence of mental retardation associated with lens dislocation and occasionally pectus excavatum [21]. Nutritional deficiencies of folic acid or vitamin B12 can also cause hyperhomocysteinemia, leading to CVA. There is an increased risk for ICVA secondary to thrombosis and premature arteriosclerosis, the latter being also caused by familial lipoprotein disorders [6]. Patients with homocystinuria have insufficient angiogenesis and emboli are formed in the blood, making them a group at high risk of developing CVA in children. In addition, obesity and hyperlipidemia are not uncommon in children, which cause the arteriosclerosis to occur earlier and increase the risk of pediatric CVA. ICVA in metabolic disorders are rare, but important for children. Energy depletion leads to ischemic lesions in mitochondrial disorders. In energetic cycle disorders toxic deposits destroys the brain tissue. For this reason, ICVA in metabolic disorders do not occur in a specific area of vascularization; e. g., in MELAS syndrome there is predisposition to CVA in the occipital area. Other metabolic disorders such as Fabry disease, lead to focal arteriopathy [8]. Based on the data from presented study, 6,1% of children had various genetic diseases, including homocysteine and other metabolic disorders.

Cerebral vasculitis represents a less common cause of ICVA in children, and more prevalent in children older than 14 years [22]. Although idiopathic vasculitis is most commonly diagnosed, the signs and symptoms of systemic vasculitis in Kawasaki disease, Henoch-Schonlein disease (HSD), polyarteritis nodosa, Takayasu's arteritis, juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, sarcoidosis, Sjogren syndrome or

Behcet's disease should be considered. A child may also have a CVA due to irregularity or narrowing of cerebral arteries. Arteriopathies in many cases remains undiagnosed. Children with irregular arteries should be closely monitored by the CVA monitoring team as they are at a higher risk of relapse. Head and neck traumas can cause an ischemic vascular cerebral accident. Moyamoya disease is a special cerebral vascular disorder that gradually leads to stenosis and blockage of blood flow in large cerebral vessels. Clinically, it is often manifested by repeated transient ischemic attacks. Usually, symptoms recover in a day. For example, a child often has weakness in his hands and feet after crying, and then recovers spontaneously, so the conditions can be easily omitted at first. Some autoimmune diseases, such as lupus erythematosus, often create the conditions for the inflammatory damage of the blood vessels of the brain, leading to ischemic CVA. Cerebral vasculitis are diagnosed in 1.7% of children with ICVA.

A number of authors, including Noje C., Cohen K. and Jordan L. C., delineate *oncological factors*. Children with cancer have an increased risk for ICVA as a result of their disease secondary to the treatment and susceptibility to infections [23]. Intracranial tumor can be complicate by intracranial bleeding. Leukemia and lymphoma can create a state of increased blood clotting and increasing of blood viscosity. Treatment with L-asparaginase decreases plasma levels of antithrombin and may trigger venous thrombosis in children with leukemia who receive prednisone simultaneously. Radiation therapy in the glioma of optic chiasm or other tumors in the suprasellar region can cause vasculopathy leading to ICVA, which can be preceded by transient ischemic attacks (TIA) which are starting after months or even years after the treatment. According to the presented study, in 0,9% of children who have suffered ICVA were oncological factors as an etiological cause.

According to Mackay M. T. and Wiznitzer M. the *trauma* is listed as an etiological factor of ICVA. Children who have suffered craniocerebral and cervical trauma are at risk of developing a subsequent ischemic event, i. e., dissection of the carotid or vertebral arteries [24]. Hyperextension or rotational injuries during minor head trauma, collisions of motor vehicles, sports such as wrestling, or even chiropractic manipulation can also lead to cerebral vascular events. Symptoms of traumatic arterial dissection may be

delayed by 24 hours, and the risk of vascular lesions is higher within a few days. The traumatic factor was present in 1.7% of children who had a CVA.

Genetic factors and Moyamoya syndrome. Genetically determined arteriopathies are increasingly recognized as a cause of ICVA in children. The list continues to expand, including mutations *COL4A1*, *ACTA2* and pericentrin (*MOPD2*), as well as Alagille and PHACE syndromes. The most studied syndrome is Moyamoya disease (MMD), which is characterized by a progressive, usually bilateral stenosis or occlusion of intracranial internal carotid arteries, which involves the anterior and medial cerebral arteries. The cause of MMD disease is mutations in the *RNF213* gene and other mutations of *BRCC3 / MTCP1* and *GUCY1A3* genes [4].

Hereditary coagulopathies and thrombophilia. One or more prothrombotic conditions were identified in 20 to 50% of children who had ICVA [5]. The main mutations associated with prothrombotic states are described as mutations of factor V Leiden, prothrombin G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR C677T* and *A1298C*), protein C, protein S, antithrombin and lipoprotein (a) [6]. Most experts in CVA consider coagulopathy to be a potential risk factor for a CVA that usually works in combination with other factors, rather than being an independent causal mechanism. Thus, it is reasonable to look for more common prothrombotic states in patients with another identified stroke risk factor and in patients with a history of ischemic or thrombotic stroke, e. g., oral contraceptives may be discontinued in adolescents. If homocysteine is found to be high,

specific diet or supplementation with folate, vitamin B6 or vitamin B12 are administered and, in general, patients with a prothrombotic tendency should be attended by hematologist [6].

Children with *sickle cell disease* is another important group of patients at high risk of arteriopathies and ICVA. Prior to modern primary prevention strategies, up to 11% of children with heart disease had a clinical ICVA by the age of 20. In 1992, transcranial Doppler (TCD) was shown to be effective in identifying patients with sickle cell disease which are at high risk for ICVA, and at present primary prevention is possible using chronic red cell transfusions in patients with sickle cell disease and increased blood flow on TCD. This approach decreased the prevalence of IVCA by about 1% [7]. Based on the data obtained in present study, 1,7% of children who had IVCA had also sickle cell disease.

CONCLUSIONS

Stroke risk factors are an important problem in clinical research. As a result of the research it is found that the establishment of ICVA etiology in children is a very important topic, determined by multiple risk factors. The characteristics of ICVA factors in children are very different from those of adults. Usually, there is not a single risk factor that predominates in etiology of ICVA in children. The diversity of risk factors creates a heterogeneous patient population. Investigations aimed to the determination of risk factors in the etiology of cerebral ischemia in children can guide rational research and therapeutic strategies in pediatric ICVA.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol.* 2016; 56:8-17.
- Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41-95 doi:10.1186/s13052-015-0174y
- Kirton A., de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* 2015; 14:92-102
- Keylock A., Hong Y., Saunders D., Omoyinmi E., Mulhern C., Roebuck D. et al. Moyamoya-like cerebrovascular disease in a child with a novel mutation in myosin heavy chain 11. *Neurology.* 2018; 90:136-138. doi: 10.1212/WNL.0000000000004828
- Locatelli A., Incerti M., Paterlini G. et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 649-654
- Ilves P., Laugesaar R., Loorits D. et al. Presumed Perinatal Stroke Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. In: *J. Child Neurol.*, 2016, vol. 31, nr. 5, p. 621-628
- Earley C.J., Kittner S.J., Fecser B.R. et al. Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore Washington cooperative young stroke study. *Neurology*, 1998; 51:169-176
- Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53: 167-73
- Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16:315

10. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15:299-307
11. Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015; 57(6):396-400
12. Steinlin M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. *Neuropaediatrics* 2012; 43:1-9
13. Mallick A.A., Ganesan V., Kirkham F.J. et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014; 13:35-43
14. Ohene-Frempong K., Weiner S.J., Sleeper L.A., Miller S.T., Embury S., Moohr J.W. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91(1):288- 94
15. Verduzco L.A., Nathan D.G. Sickle cell disease and stroke. *Blood.* 2009;114(25):5117-25
16. Locatelli A., Incerti M., Paterlini G. et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 649-654
17. Mahale R.R., Mehta A., Shankar A.K., Miryala A., Acharya P., Srinivasa R. Bilateral cerebral hemorrhage in herpes simplex encephalitis: rare occurrence. *J NeurosciRuralPract.* 2016. S.128-130
18. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. : Risk factors and clinical outcomes of childhood ischemic stroke in a single Korean tertiary care center. *J Child Neurol* 27 : 485-491, 2012
19. Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16:315
20. Roach S.E. et al. Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008; 39:2644-2691
21. Papandreou D., Malindretos P., Arvanitidou M., Makedou A., Rouso I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(1):11-7
22. Yazici Y. Systemic vasculitis treatment and monitoring update, 2008. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):228-230
23. Noje C., Cohen K., Jordan L.C. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. *Pediatr Neurol* 2013; 49:237-42
24. Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., Deveber G.A., Ganesan V., International Pediatric Stroke Study Group. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol* 2011; 69:130-40

Mutație heterozigotă a genei KCNQ2 la un copil cu epilepsie focală cu debut neonatal

Heterozygous mutation of the KCNQ2 gene on a child with neonatal onset focal epilepsy

Diana Anamaria Epure¹, Anca Denisa Baloi², Eugenia Roza^{1,2,3}, Evelina Carapancea², Raluca Ioana Teleanu^{1,2}

REZUMAT

Introducere: Mutațiile la nivelul genei KCNQ2, care codifică subunitatea Kv7.2 a canalelor de potasiu voltaj-dependente, sunt asociate cu apariția unor epilepsii cu debut neonatal. Principalele fenotipuri secundare mutației genei KCNQ2 variază de la Epilepsia neonatală familială benignă, cu evoluție favorabilă a crizelor și a dezvoltării neuropsihomotorii la Encefalopatie epileptică cu debut precoce, forma severă asociată cu rezistență la tratament antiepileptic și o dezvoltare neuropsihomotorie mai puțin favorabilă. **Prezentare de caz:** Prezentăm un rezumat al datelor de literatură legate de epilepsia genetică secundară canalopatiei Kv7.2, utilizând ca exemplu cazul unei paciente în vârstă de 6 ani și 7 luni, urmărită neurologic în cadrul secției de neurologie pediatrică de la vârsta de 6 zile, la care s-a identificat mutația heterozigotă c.1009G>C, p. (Ala337Pro) a genei KCNQ2. Tratamentul antiepileptic a fost o provocare, pacienta a urmat diverse scheme terapeutice: inițial s-a obținut remisia crizelor sub Topiramat (TPM) și Clonazepam (CZP), însă crizele au reapărut în copilărie, o evoluție favorabilă obținându-se sub TPM, CZP și Carbamazepină (CBZ). **Concluzii:** Varianta mutației genei KCNQ2 identificată la pacienta noastră nu a fost descrisă în literatura de specialitate în legătură directă cu fenotipurile specifice afectării genei KCNQ2. Totuși, prin corelarea datelor clinico-paraclinice putem susține faptul că modificarea genetică reprezintă o etiologie posibilă a crizelor epileptice. Pacienții cu epilepsie și tulburări psihice necesită o supraveghere EEG atentă, pentru a putea pune în evidență atât crizele epileptice cât și modificări encefalografice ce pot genera și întreține tulburările psihice. De asemenea testarea, genetică permite o mai bună înțelegere a etiopatogenei, contribuind la instituirea unui tratament eficient și prompt.

Cuvinte cheie: epilepsie, crize neonatale, mutație KCNQ2, canale de potasiu, copil

SUMMARY

Introduction: Mutations of the KCNQ2 gene, which encodes the Kv7.2 subunit of voltage-gated potassium channels, are associated with neonatal onset epilepsy. The main phenotypes secondary to the KCNQ2 gene mutations, range from benign familial epilepsy, which has a favorable course of seizures and neuropsychomotor development, to early-onset epileptic encephalopathy, a severe form associated with resistance to antiepileptic treatment, and less favourable outcome. **Case presentation:** We present a short review of the literature on genetic epilepsy due to a Kv7.2 channelopathy, and the case of a 6 years and 7 months old girl, known to our paediatric neurology department since she was 6 days old, with a heterozygous mutation c.1009G>C, p. (Ala337Pro) in the KCNQ2 gene. The antiepileptic treatment was a challenge, the patient followed various therapeutic schemes: initially she responded to Topiramate (TPM) and Clonazepam (CZP), but when the seizures reappeared during childhood, a favorable evolution was obtained with TPM, CZP and Carbamazepine (CBZ). **Conclusions:** The variant of the KCNQ2 gene mutation identified in our patient has not been described in the literature directly related to the specific phenotypes of the KCNQ2 gene mutations. However, by correlating the clinical and paraclinical data we can argue that this genetic mutation can be a possible etiology of the epileptic seizures in this case. Patients with epilepsy and mental disorders require close EEG monitoring in order to be able to highlight both, seizures and encephalographic changes that may generate and maintain mental disorders. Genetic testing allows a better understanding of the etiopathogenesis, contributing to an efficient and early treatment.

Keywords: epilepsy, neonatal seizures, KCNQ2 mutation, potassium channels, child

INTRODUCERE

Gena KCNQ2 codifică subunitatea Kv7.2 a canalelor de potasiu voltaj-dependente [1,2,3]. Canalele de potasiu voltaj-dependente mențin proprietatea excitatorie a neuronilor în limite normale, controlând

potențialul de acțiune [4,5]. Kv sunt formate din subunități alfa [5]. În corpul uman au fost identificate 80 de gene care codifică diferite subunități alfa ale canalelor de potasiu [5]. Există 12 subfamilii (Kv1-12), compuse din aproximativ 40 de subunități alfa,

¹Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, Secția Neurologie Pediatrică, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

Adresa de corespondență:

Teleanu Raluca Ioana, e-mail: raluca.teleanu@umfcd.ro

¹„Dr. Victor Gomoiu” Children's Hospital, Bucharest

²„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Romania

³„Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

Corresponding Author:

Teleanu Raluca Ioana, e-mail: raluca.teleanu@umfcd.ro

dintre care 12 sunt puternic implicate în epilepsiile monogenice [4,5].

Mutațiile genei KCNQ2 se asociază cu apariția de convulsii neonatale. Au fost identificate pentru prima dată în 1998, în Epilepsia neonatală familială benignă (BFNE) cu transmitere autozomal dominantă [2,6,7,8].

În 2004 au fost identificate variante non-sens ale mutației KCNQ2 caracteristice unui fenotip nou: Encefalopatie epileptică cu debut precoce (EIEE) [2,6,9].

Epilepsia neonatală familială benignă este o formă autolimitată, în care crizele epileptice debutează în primele zile de viață, cu frecvență în creștere, dar care se remit spontan la vârsta de 4-5 luni [2,10]. Neurodezvoltarea este de regulă favorabilă. Debutul este de regulă spontan, în cluster: prin crize tonico-clonice focale, ce evoluează frecvent către status epileptic, uneori asociind episoade de apnee sau crize generalizate [2,10,11,12,13]. EEG interictal este de regulă normal, neuroimagistica normală, iar remisia crizelor se obține de regulă cu Fenobarbital (PB) [1,2,5,12].

Pacienții cu Encefalopatie epileptică cu debut precoce asociază crize intractabile, deficit intelectual și EEG cu modificări importante (de tip burst-suppression). Neuroimagistica poate evidenția modificări la nivelul ganglionilor bazali sau talamus [2,5,12,13]. Se înregistrează rezistență la tratamentul antiepileptic, prognostic mai puțin favorabil cu privire la frecvența crizelor și neurodezvoltare, dar cu răspuns mai bun la Fenitoină (PHT) și CBZ [1,2,14].

Canalele de potasiu sunt canalele cu cea mai mare distribuție de la nivelul neuronilor și celulelor gliale din sistemul nervos central și sistemul nervos periferic [4]. Unul dintre rolurile principale ale canalelor de potasiu voltaj-dependente (Kv) este reglarea proprietăților electrice intrinseci ale neuronilor și a răspunsului la impulsul sinaptic [15].

Subunitatea Kv7.2 (codificată de gena KCNQ2) poate interacționa cu subunitatea Kv7.3 (codificată de gena KCNQ3) formând un canal de potasiu funcțional (Kv7.2/Kv7.3), cu o mare contribuție la structura curentului M neuronal [2]. Curentul M neuronal are rol principal în reglarea neuroexcitabilității în intervalul de sub-prag al generării potențialului de acțiune, acționând de fapt ca un neuroinhibitor [3,6,10]. Subunitățile Kv7.2 și Kv7.3 au o structură similară, fiind formate din 6 domenii transmembranare (S1-S6) și terminațiile intracelulare - N și C [2]. Domeniul S4 funcționează ca senzor de voltaj iar porul ionic este

format de bucla dintre S5 și S6 [2,12]. Kv7.2/Kv7.3 are un rol important în modularea neuroexcitabilității, mai ales la nivelul creierului imatur, întrucât sistemul GABA-ergic nu este încă sistemul neuroinhibitor major, dar are efecte excitatorii [2,5].

Mutația genei KCNQ2 determină crize epileptice legate de alterarea funcției canalelor de potasiu. Sunt asociate 2 fenotipuri principale: Epilepsia neonatală familială benignă (BFNE) și Encefalopatie epileptică cu debut precoce (EIEE), cu debut în primele zile de viață.

Pacienții diagnosticați cu crize benigne în copilăria precoce, au un prognostic excelent atât în remisia crizelor cât și în dezvoltarea neurologică. Pacienții cu mutații „de novo” care se asociază cu encefalopatie epileptică cu debut precoce cu o formă severă, au un răspuns slab la tratament și un prognostic mai puțin favorabil cu privire la frecvența crizelor și neurodezvoltare [2,6,10,12].

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta noastră este o fetiță în vârstă de 6 ani și 7 luni, cunoscută secției de neurologie pediatrică de la vârsta de 6 zile. Este un copil de rang I, născută prin operație cezariană, la vârsta gestațională de 39 de săptămâni de sarcină, provenită din sarcină cu risc de avort (mama prezintă mutație heterozigotă la nivelul genei PAI). Aceasta are un rol important în procesul fibrinolitic, crescând riscul de tromboză – astfel aceasta a primit pe parcursul sarcinii Enoxaparină (sodică). După 24 ore de la naștere, pacienta a prezentat convulsii neonatale pentru care a primit în maternitate tratament cu FB și PHT fără a cupa crizele. La 6 zile de viață s-a internat pentru prima dată în clinica noastră pentru crize focale cu bilateralizare secundară, cu aspect tonico-clonic, cianoză generalizată, apnee cu desaturări importante, cu durată de 1-2 minute. Crizele erau frecvente, între 10 și 40 pe zi. S-a încercat administrarea de Levetiracetam (LEV), care însă nu a influențat aspectul sau numărul crizelor. Ulterior s-a administrat TPM în asociere cu CZP. Sub acest tratament crizele au devenit mai rare, fiind în număr de 10 -15 pe zi și au încetat la 28 zile de viață, până la vârsta de 4 ani.

Examenul neurologic a evidențiat întârziere în dezvoltarea neuropsihomotorie – fetița a achiziționat primele cuvinte cu sens la vârsta de 1 an și 6 luni și a mers independent pentru prima dată la 2 ani și 6 luni – ulterior observându-se deficit de atenție, intelect liminar (QI=78), întârziere în achiziționarea limbajului și deficit de relaționare cu persoanele din jur.

După o perioadă de remisie, la vârsta de 4 ani crizele epileptice au reapărut, cu o frecvență variabilă, o criză la 1-3 luni. Crizele sunt motorii, focale, de hemicorp stâng, cu debut în somn, fără deficit postcritic, cu durată de 1-2 minute.

EEG de somn a evidențiat un traseu cu ritm de fond rapid benzodiazepinic, cu descărcări de CVU în derivațiile C-T drepte cu iradiere în emisfera stângă (Fig.1). La vârsta de sugar traseele EEG prezentau modificări multifocale. De la aproximativ 1 an și 6 luni aspectul traseului a devenit focal, cu modificări în derivațiile drepte, cu activare de somn, la adormire.



Fig. 1 – EEG traseu cu ritm de fond rapid benzodiazepinic, cu descărcări de CVU în derivațiile C-T drepte cu iradiere în emisfera stângă (arhiva Sp. Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, Secția Neurologie Pediatrică)

La vârsta de 10 zile și ulterior la 2 ani s-a efectuat IRM cerebral care nu a evidențiat modificări cerebrale. La 4 ani, după reparația crizelor epileptice, s-a repetat IRM cerebral, care s-a menținut fără modificări patologice cerebrale.

În perioada neonatală s-a efectuat screening metabolic pentru un panel de 52 de afecțiuni, cu rezultat negativ. La vârsta de 5 ani, testarea genetică WHOLE EXOME SEQUENCING a identificat o variantă heterozigotă non-sens c.1009G>C, p. (Ala337Pro) în gena *KCNQ2*. Întrucât tabloul clinic al pacientei, cu debutul neonatal al crizelor, răspuns dificil la tratamentul antiepileptic, cu remisie ulterioară și reparația crizelor în copilărie, alături de modificările EEG și întârzierea în dezvoltarea neuropsihomotorie (ce corespund fenotipurilor specifice mutației genei *KCNQ2*) putem susține că varianta c.1009G>C, p. (Ala337Pro) la nivelul genei *KCNQ2* este patogenă în cazul pacientei noastre, chiar dacă nu a fost identificată la nivelul bazei de date (gnomAD, n>120,000 exomes and >15,000 genomes) până în prezent. În susținerea celor menționate vine publicarea unor date raportate în baza de date HGMD Professional 2018.3 cu privire la alte 2 variante non-sens ce afectează același codon, p. (Ala337Gly) și p. (Ala337Thr).

Ca strategie terapeutică, la reparația crizelor la vârsta de 4 ani s-a tentat inițial creșterea dozelor de CZP și apoi TPM, fără răspuns, astfel că s-a adăugat Valproat de sodiu (VPA). Sub tratament cu VPA, CZP și TPM crizele s-au repetat, iar tulburarea de atenție s-a accentuat; traseul EEG a evidențiat descărcări generalizate pe parcursul somnului – descărcări frecvente CVU rapide în derivațiile F-C-T drepte cu iradiere în derivațiile F-C stângi (Fig.2). După ce s-a decis retragerea din tratament a VPA și introducerea CBZ, traseul EEG s-a ameliorat (Fig.3). Pacienta nu a mai repetat crizele epileptice sub schema terapeutică CBZ + TPM + CZP, iar tulburările de atenție și de comportament s-au ameliorat.

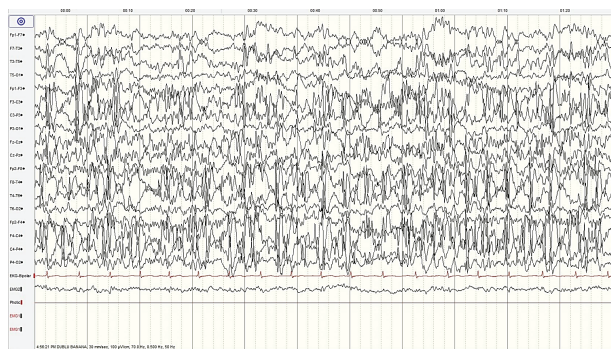


Fig. 2 EEG înainte de inițierea tratamentului cu CBZ - traseu de somn (indus cu melatonină) - ritm rapid benzodiazepinic cu descărcări frecvente CVU rapide în derivațiile F-C-T drepte cu iradiere în derivațiile F-C stângi (arhiva Sp. Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, Secția Neurologie Pediatrică)

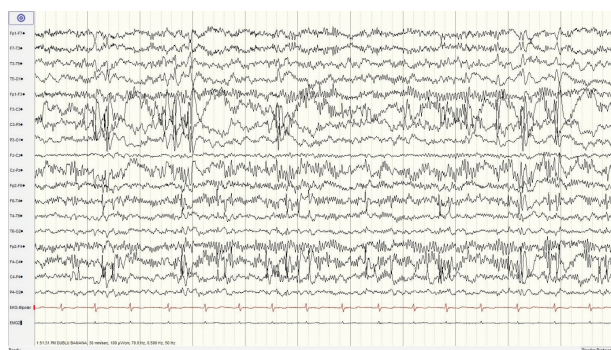


Fig.3 EEG după inițierea tratamentului cu CBZ - traseu de somn (indus cu melatonină) – descărcări CVU în derivațiile F-C-T stângi (arhiva Sp. Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, Secția Neurologie Pediatrică)

DISCUȚII

De notat că mutațiile genei *KCNQ2* se asociază cu crize epileptice cu debut neonatal indiferent de fenotipul epilepsiei (BFNE/EIEE) și întârziere în dezvoltarea neuropsihomotorie. În cazul pacientei noastre convulsiile au apărut din prima zi de viață și

au persistat pe toată perioada neonatală; a achiziționat primele cuvinte cu sens la vârsta de 1 an și 6 luni și mersul independent la 2 ani și 6 luni, cu intelect liminar, tulburări de atenție și limbaj.

Deși varianta mutației genei KCNQ2 identificată secundar testării genetice nu a fost descrisă în literatura de specialitate ca fiind direct asociată cu fenotipurile specifice afectării genei KCNQ2, prin corelarea datelor clinico-paraclinice putem afirma faptul că această modificare genetică este o cauză posibilă a apariției crizelor epileptice, mai ales că au fost descrise 2 cazuri cu variante asemănătoare cu afectarea aceluiași codon: p. (Ala337Gly) și p. (Ala337Thr). Varianta p. (Ala337Gly) „de novo”, a fost identificată la un pacient care a prezentat convulsii tonice la vârsta de 7 zile și retard mental sever, iar varianta p. (Ala337Thr) a fost descrisă ca fiind „de novo” la un pacient cu encefalopatie epileptică.

Testarea genetică a adus rezultate ce au permis o mai bună înțelegere a etiopatogeniei crizelor epileptice, cu orientarea spre opțiuni terapeutice adecvate fenotipului secundar mutației KCNQ2. Există în literatura de specialitate date care atestă faptul că la pacienții cu epilepsie neonatală familială benignă (BFNE) s-a obținut remisia crizelor sub tratament cu FB, blocante ale canalelor de sodiu, VPA, iar o parte dintre pacienții cu Encefalopatie epileptică cu debut precoce (EIEE) au răspuns la blocante ale canalelor de sodiu, VPA, LEV, fără răspuns la FB [1].

În cazul de față, în perioada neonatală s-a obținut remisia crizelor sub tratament cu TPM și CZP; există date în literatură care atestă eficacitatea benzodiazepinelor în convulsiile neonatale [14]. CBZ a fost introdusă la reapariția crizelor în copilărie ținând cont de rezultatul testării genetice. Introducerea

în tratament a CBZ a adus o ameliorare a funcției cerebrale obiectivată EEG prin ameliorarea traseului, iar clinic prin ameliorarea tulburărilor de atenție și a relaționării cu persoanele din jur. Datele din literatură sugerează utilizarea blocantelor de canale de sodiu ca tratament antiepileptic de primă linie pentru epilepsiile secundare mutațiilor KCNQ2, întrucât canalele de sodiu și cele de potasiu sunt co-localizate la nivelul membranei neuronale, iar subunitățile alfa au structuri similare la ambele categorii [14].

CONCLUZII

Prin corelarea tabloului clinic și a datelor paraclinice putem afirma faptul că modificarea genetică identificată reprezintă o posibilă etiologie a crizelor epileptice, deși varianta mutației genei KCNQ2 identificată la pacienta noastră nu a fost descrisă în literatura de specialitate ca fiind în asociere directă cu fenotipurile specifice.

În cazul pacienților cu epilepsie care asociază tulburări psihice, ca de exemplu, deficit cognitiv comportamental sau de limbaj, este importantă efectuarea unui EEG de somn. Monitorizarea EEG de somn poate pune în evidență modificări cvasipermanente ce pot genera sau întreține tulburarea psihică. Este importantă tratarea promptă a acestora.

În acest sens poate fi deosebit de utilă testarea genetică, ce poate aduce informații nu numai despre cauza tabloului clinic, cât și despre posibilitățile terapeutice adecvate, contribuind astfel la tratarea eficientă și promptă a acestor pacienți.

Recunoaștere: Secția de Neurologie a Spitalului Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”.

*

**

INTRODUCTION:

The KCNQ2 gene encodes the Kv7.2 subunit of the voltage-gated potassium channels [1,2,3]. The voltage-gated potassium channels maintain the neuroexcitatory properties within normal limits, controlling the action potential [4,5]. Kvs are composed of alpha subunits [5]. In the human body, 80 genes have been identified that encode different alpha subunits of potassium channels [5]. There are 12 subfamilies (Kv1-12), made of about 40 alpha

subunits and 12 of them are firmly associated with monogenic epilepsies [4,5].

Mutations in the KCNQ2 gene are associated with neonatal seizures. They were first identified in 1998 in Benign Familial Neonatal Epilepsy (BFNE) with autosomal dominant transmission [2,6,7,8].

In 2004, missense variants of the KCNQ2 mutation characteristic for a new phenotype, Early onset Epileptic Encephalopathy (EIEE) were identified [2,6,9].

Benign familial neonatal epilepsy is a self-limited disorder: epileptic seizures appear in the first days of life, with increasing frequency, but spontaneously remit at the age of 4-5 months [2,10]. The neurodevelopment prognosis is favorable. Seizures are usually spontaneous, organized in clusters: they are focal tonic-clonic seizures, frequently evolving into epileptic status, sometimes episodes of apnea or generalized seizures may occur [2,10,11,12,13]. Interictal EEG is usually normal, with normal neuroimaging, and seizure remission is usually obtained with Phenobarbital (PB) [1,2,5,12].

Patients with early-onset encephalopathy, have a severe form of epilepsy, with intractable seizures, intellectual deficits and significant changes on the EEG (burst-suppression). Neuroimaging may show changes in the basal ganglia or thalamus [2,5,12,13]. The phenotype is associated with resistance to antiepileptic drugs and a less favorable prognosis regarding seizure frequency and neurodevelopment, but with a better response to Phenytoin (PHT) and CBZ [1,12,14].

The most distributed ion channels in neurons and glial cells in the central nervous system and peripheral nervous system are potassium channels [4]. One of the main roles of voltage-gated potassium channels (Kv) is regulation of the intrinsic electrical properties of neurons and of the response to synaptic impulse [15].

The Kv7.2 subunit (encoded by the KCNQ2 gene) can interact with Kv7.3 subunit (encoded by KCNQ3 gene) forming a functional potassium channel (Kv7.2/Kv7.3), with a main contribution to the structure of neuronal M current [2]. The main role of the neuronal M current is adjusting the neuroexcitability in the sub-threshold of the generating interval of the action potential, acting as a neuroinhibitor [3, 6, 10]. The structure of Kv7.2 and Kv7.3 subunit is similar, made of 6 transmembrane domains (S1-S6) and intracellular terminations - N and C [2]. The S4 domain acts as a voltage sensor and the ion pore is formed by the loop between S5 and S6 [2,12]. Kv7.2/Kv7.3 has a major role in modulating the neuroexcitability, especially in the immature brain, as the GABA-ergic system is not the main neuroinhibitory system, but has excitatory effects [2,5].

The mutation in the KCNQ2 gene causes seizures related to impaired potassium channel function. The 2 main associated phenotypes are: benign familial neonatal epilepsy and early-onset epileptic

encephalopathy, with a neonatal onset.

Patients diagnosed with benign seizures in early childhood have an excellent prognosis in both seizures remission and neurological development. Patient with *de novo* mutations have early onset epileptic encephalopathy, a severe form, with a poor response to treatment and a less favorable prognosis regarding frequency and neurodevelopment [2,6,10,12].

CASE PRESENTATION

Our patient is a 6 years and 7 months old girl, known to the paediatric neurology department since she was 6 days old. She is the first born of the family, born by C-section at 39 weeks. There was a risk of abortion during the pregnancy, because the mother had a heterozygous mutation in the PAI gene. It has an important role in the fibrinolytic process, increasing the risk of thrombosis, and so she received Sodium Enoxaparin throughout the whole pregnancy. At 24 hours from birth, the patient had neonatal seizures treated with PB and PHT, with no response. At 6 days old, she was admitted for the first time into our clinic for focal seizures with progression to bilateral tonic-clonic seizures, generalized cyanosis, apnea with significant desaturation, lasting 1-2 minutes. Seizures were frequent, between 10 and 40 per day. Levetiracetam (LEV) was initiated, but did not affect either the appearance or the number of seizures. TPM was subsequently administered in combination with CZP and seizures became less frequent, 10-15 seizures per day and stopped at 28 days old, until the age of 4.

Her neuropsychomotor development was delayed - the girl spoke her first words at the age of 1 year 6 months and started walking independently at 2 years 6 months old. Later on, neuropsychological evaluation revealed attention deficit, limited intellect (QI=78), a delay in language acquisition and lack of interpersonal relationship skills.

After a period of remission, at 4 years old, the epileptic seizures reappeared, with a variable frequency, one seizure every 1-3 months. The seizures were focal motor seizures of the left hemibody, with sleep onset, lasting 1-2 minutes, with not postictal deficits.

Sleep EEG revealed a fast benzodiazepine background activity, with SWC discharges over the right C-T leads, with irradiation over the left hemisphere (Fig.1). During infancy the EEG had multifocal changes. Starting from about 1 year and 6

months old the appearance of the EEG became more focal, with changes over the right leads, with sleep activation.



Fig. 1 - EEG trace with fast benzodiazepine background activity, with SWC discharges over the right C-T leads with irradiation in the left hemisphere (archive of the “Dr. V. Gomoiu” Children’s Hospital, Paediatric Neurology Department)

At 10 days old and then at 2 years old, we performed a brain MRI that showed no changes. At 4 years old, after the recurrence of epileptic seizures, cerebral MRI was performed, once more without pathological findings.

Metabolic screening was performed for a panel of 52 diseases, with a negative result.

At 5 years old, Whole Exome Sequencing was performed and identified a heterozygous missense variant c.1009G> C, p. (Ala337Pro) in the KCNQ2 gene.

By correlating the patient’s clinical picture with neonatal onset seizures, difficult response to antiepileptic treatment, subsequent remission and seizure recurrence in childhood, with the EEG changes and delayed neuropsychomotor development (corresponding to the phenotypes of the KCNQ2 gene mutation) we can consider this variant to be pathogenic, even if it was not identified in the international databases (gnomAD, n>120,000 exomes and >15,000 genomes) until now. The publication of data reported in the HGMD Professional 2018.3 database regarding 2 other missense variants affecting the same codon: p. (Ala337Gly) and p. (Ala337Thr), supports our hypothesis.

As a therapeutic strategy, when seizures reappeared at 4 years old, we initially increased the doses of CZP and then TPM, with no response, so Valproic acid (VPA) was added. Under treatment with VPA, CZP and TPM the seizures recurred and the attention deficit worsened; the EEG showed generalized discharges of spike-wave complexes (SWC) during

sleep in right F-C-T leads with irradiation over the left F-C leads (Fig.2). After we decided to withdraw VPA and introduce CBZ, the EEG trace improved (Fig. 3), keeping only the left F-C-T focus. At 2 months follow-ups, the patient did not repeat the seizures under CBZ + TPM + CZP treatment and attention and behaviour disorders have clearly improved.



Fig. 2 - EEG trace before introducing CBZ – sleeping trace with fast benzodiazepine background activity, with SWC discharges in the right F-C-T leads and irradiation in the left F-C leads (archive of the “Dr. V. Gomoiu” Children’s Hospital, Paediatric Neurology Department)

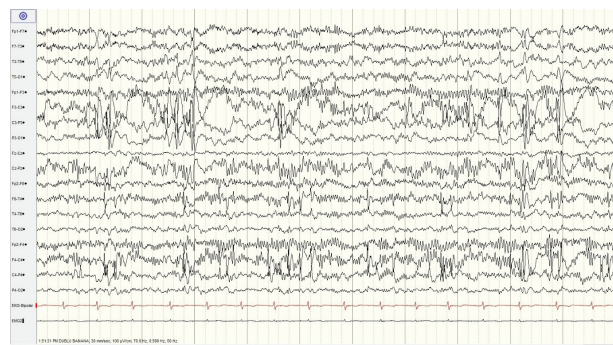


Fig. 3. – EEG trace after introducing CBZ – during sleep, SWC discharges in left F-C-T leads (archive of the “Dr. V. Gomoiu” Children’s Hospital, Paediatric Neurology Department)

DISCUSSION

It should be noted that the KCNQ2 gene mutation is associated with epileptic seizures with neonatal onset regardless of the phenotype (BFNE/EIEE), and delayed neurodevelopment.

Our patient had seizures occurring from the first day of life and persisting throughout the neonatal period. She acquired the first meaningful words at the age of 1 year and 6 months and the independent gait at 2 years and 6 months old, with borderline intellect, attention deficit and language disorder.

Although the variant identified after the genetic testing has not been described in the literature as being directly associated with a specific phenotype

of the KCNQ2 gene mutation, by correlating the clinical-paraclinical data we can say that this genetic alteration is a possible cause of the epileptic seizures, especially since 2 cases with similar variants of the same codon were described: p. (Ala337Gly) and p. (Ala337Thr). The p. (Ala337Gly) *de novo* variant was identified in a patient who had tonic seizures at 7 days of age and severe mental delay, and the p. (Ala337Thr) variant was described as *de novo* in a patient with epileptic encephalopathy.

Genetic testing has yielded results that have led to a better understanding of the etiopathogenesis of seizures, with a focus on appropriate therapeutic options to the KCNQ2 mutation phenotype. There is data in the literature attesting that in patients with BFNE seizure freedom was obtained under treatment with PB, sodium blockers, VPA, and a percentage of patients with EIEE responded to sodium channel blockers, VPA, LEV, with no response to PB [1].

In our case, in the neonatal period, seizure freedom was obtained under treatment with TPM and CZP; there is data in the literature attesting the efficacy of benzodiazepines in neonatal seizures [14]. CBZ was introduced after the seizures recurred, taking into account the results of the genetic testing. The new treatment scheme brought an improvement of the brain function objectified by EEG improvement and clinically by an improvement of the attention deficit disorder and interpersonal relationships. Literature

data suggests the use of sodium channel blockers as a first-line antiepileptic treatment for epilepsy secondary to KCNQ2 mutations, as the sodium and potassium channels are co-located in the neuronal membrane and the alpha subunits have a similar structure in both types of channels [14].

CONCLUSIONS:

By correlating the clinical picture with paraclinical data we can state that the identified genetic mutation is a possible etiology of the epileptic seizures, despite the fact that the variant of the KCNQ2 gene mutation identified in our patient was not described in the literature as being directly associated with the specific phenotypes.

In patients with epilepsy associated with mental disorders, such as cognitive, behaviour or language deficits, it is important to perform a sleep EEG. The sleep EEG monitoring can highlight cvasipermanent changes that may generate or maintain mental disorders. It is important to treat them promptly.

Genetic testing can be particularly useful, due to the fact that it can bring information not only regarding etiology, but also the appropriate therapeutic possibilities, thus contributing to an efficient and early treatment of these patients.

Recognition: Neurology Department of "Dr. Victor Gomoiu" Children's Hospital.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Kuerstena M, Tackea M, Gerstla L, Hoelza H, Stulpnagela C.V, Borggraefta I. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: A systematic review. *European Journal of Medical Genetics* 63 (2020) 103628. doi:10.1016/j.ejmg.2019.02.001.
2. Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper E.C, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. doi: 10.1111/epi.16314.
3. Soldovieri M. V, Ambrosino P, Mosca I, Miceli F, Franco C, Canzoniero L. M. T, Kline-Fath B, Cooper E. C, Venkatesan C, Tagliatalata M. Epileptic Encephalopathy In A Patient With A Novel Variant In The Kv7.2 S2 Transmembrane Segment: Clinical, Genetic, and Functional Features. *International Journal of Molecular Science* 2019, 20, 3382. doi:10.3390/ijms20143382.
4. M. de Curtis, Uva L, Gnatkovsky V, Librizzi L. Potassium dynamics and seizures. Why is potassium ictogenic?. *Epilepsy research* 143 (2018) 50-59. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.04.005.
5. Allen N. M, Weckhuysen S, Gorman K, King M. D, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the Kv family. *European Journal of Paediatric Neurology* 24 (2020) 105e116. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.002.
6. Benetou C, Papailiou S, Maritsi D, Anagnostopoulou K, Kontos H, Vartzelis G. A novel de novo KCNQ2 mutation in a child with treatment-resistant early-onset epileptic encephalopathy. *The Turkish Journal of Paediatrics* 2019; 61: 279-281. doi:10.24953/turkjped.2019.02.020.
7. Singh N.A, Charlier C, Stuffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998; 18:25-9. doi: 10.1038/ng0198-25.
8. Wang H S, Pan Z, Shi W. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; 1890-1893. doi: 10.1126/science.282.5395.1890.
9. Borgatti R, Zucca C, Cavallini A, Ferrario M, Panzeri C, Castaldo P. A novel mutation in KCNQ2 associated with BFNC, drug resistant epilepsy, and mental retardation. *Neurology*. 2004; 63:57-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000132979.08394.6d.

10. Hahn A, Neubauer B. A. Sodium and potassium channel dysfunction in rare and common idiopathic epilepsy syndromes. *Brain and development* 31 (2009) 515-520. doi:10.1016/j.braindev.2009.04.012.
11. Nicita F, P. De Liso, Danti F. R, Papetti L, Ursitti F, Castronovo A, Allemand F, Gennaro E, Zara F, Striano P, Spalice A. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure* 21 (2012) 3–11. doi:10.1016/j.seizure.2011.08.007
12. Milh M, Riccardi F, Denis J. Genetics of neonatal onset epilepsies: An overview. *NEUROL-2056*; No. Of Pages 8. doi: 10.1016/j.neurol.2019.01.396.
13. Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: Back to the future. *European journal of paediatric neurology* 22 (2018) 354-357. doi:10.1016/ejpn.2018.02.006
14. Pisano T, Numis A. L, Heavin S. B, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, Podesta B, Thibert R. L, Shapiro K. A, Guerrini R, Scheffer I. E, Martini C, Cilio M. R. Early and effective treatment of *KCNQ2* encephalopathy. *Epilepsia*, 56(5):685-691, 2015. doi: 10.1111/epi.12984.
15. Barrese V, Miceli F, Soldovieri M.V, Ambrosino P, Iannotti F. A, Cilio M.R, Tagliatela M. Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: role and potential of retigabine. *Dove press journal Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. doi: 10.2147/CPAA.S15369.

Influența relațiilor afective în dezvoltarea tulburărilor de limbaj

The influence of affective relationships in developmental language disorders

Diana Popescu¹, Adriana Cojocaru², Liliana Nussbaum³, Laura Nussbaum⁴

REZUMAT

Limbajul constituie un mecanism de stabilire și gestionare a relațiilor dintre oameni, reprezentând o punte de legătură între procesele psihice cognitive, făcând posibilă declanșarea și buna desfășurare a acestor procese. Limbajul este mecanismul psihologic care stă la baza gândirii.

Limbajul și comunicarea oferă instrumente de bază pentru învățare, implicare în relații sociale și reglare a comportamentului și emoțiilor încă de la vârste fragede. Este amplu cercetată evoluția dezvoltării limbajului în primii cinci ani de viață și interrelația acesteia cu dezvoltarea și tulburarea psihosocială și emoțională de-a lungul întregii vieți. Numeroasele implicații pentru prevenire, intervenție, educație, integrare, vor fi de asemenea discutate.

Chiar și deficiențele ușoare ale limbajului pot avea un impact asupra evoluției ulterioare. Acestea sunt agravate de prezența factorilor de mediu nefavorabili. Deoarece competența lingvistică este esențială atât pentru pregătirea școlară, cât și pentru adaptarea psihosocială și emoțională, problemele cu limbajul și comunicarea pot pune un copil pe o traiectorie inadaptativă de-a lungul vieții.

Prin urmare, identificarea și evaluarea tulburărilor de limbaj și intervenția precoce sunt importante în primii ani de viață, stabilind competențele ulterioare într-o gamă largă de domenii. Relațiile afective nefavorabile afectează dezvoltarea abilităților copilului.

Cuvinte cheie: tulburări de limbaj, relații afective, dezvoltare socio-emoțională, tulburări emoționale și de comportament, tulburări de învățare

SUMMARY

Language is a mechanism for establishing and managing relationships between people, representing a bridge between cognitive psychic processes, making possible the initiation and proper development of these processes. Language is the psychological mechanism behind thinking.

Language and communication provide basic tools for learning, engaging in social relationships and regulating behavior and emotions from an early age. The evolution of language development in the first five years of life and its interrelation with the development and psychosocial and emotional disorder throughout life is extensively researched. The many implications for prevention, intervention, education, integration will also be discussed.

Even mild language deficiencies can have an impact on further development. These are aggravated by the presence of unfavorable environmental factors. Because language proficiency is essential for both school preparation and psychosocial and emotional adaptation, language and communication problems can put a child on an maladaptive trajectory throughout life.

Therefore, the identification and evaluation of language disorders and early intervention are important in the early years of life, establishing subsequent competencies in a wide range of areas. Unfavorable emotional relationships affect the development of the child's abilities.

Keywords: language disorders, emotional relationships, socio-emotional development, emotional and behavioral disorders, learning disorders

„Copiii sunt cea mai valoroasă resursă a lumii și
cea mai mare speranță a ei pentru viitor”

John Fitzgerald Kennedy

Comunicarea reprezintă un proces esențial de menținere a legăturilor interumane, care stă la baza organizării sociale.

Limbajul la nivel neurobiologic este realizat de următoarele structuri cerebrale: aria Broca, aria Wernicke, girusul angular, centrul motor responsabil de mișcări ale mâinii și degetelor.

Aria Broca: în anul 1865 Paul Broca, neurofiziolog francez (1824-1880), a publicat un caz al unui pacient care suferise o deteriorare a unei zone mici a

¹ Medic rezident Psihiatrie Pediatică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Louis Țurcanu, Secția Clinică de Psihiatrie Pediatică, Timișoara

² Asist. Univ. Dr. UMFT, Medic Specialist Psihiatrie Pediatică, Centrul de Sănătate Mintală, Timișoara

³ Medic Primar Neurologie și Psihiatrie Pediatică, Șef Centrul de Sănătate Mintală, Timișoara

⁴ Prof. Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Medic primar, Șef Clinica de Psihiatrie Pediatică, Timișoara

Adresa de corespondență:

Diana Popescu, email: popescu.diana15@gmail.com

¹ MD, Resident, Pediatric Psychiatry, Child and Adolescent Neuropsychiatry Clinic Timisoara

² Assoc. Prof. MD, UMFT, Pediatric Psychiatry, Mental Health Department for Children and Adolescents, Timisoara

³ MD PhD, Child and Adolescent neuropsychiatry, Chief of the Mental Health Department, Timisoara

⁴ Prof. Habil, MD PhD, “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Neuroscience Department, Chief of Pediatric Psychiatry Clinic, Chief of Pediatric Psychiatry Discipline, Timisoara - RACANP President

Corresponding Author:

Diana Popescu, email: popescu.diana15@gmail.com

cortexului aflată la baza lobului frontal din emisfera stângă. Ca urmare a acestei leziuni, pacientul era incapabil să verbalizeze cuvintele. Astfel, s-a stabilit că acest segment de creier, numit ulterior aria Broca, este responsabil de verbalizare (de rostire, pronunțare a cuvintelor). Deteriorarea ariei Broca produce imposibilitatea verbalizării (afazia motorie, afazia expresivă, sau afazia Broca).

Aria Wernicke: Se află în lobul parietal în emisfera stângă. A fost descoperită de Carl Wernicke, neurofiziolog german (1848-1905). Descoperirea a fost comunicată în anul 1874. Pacientul care are deteriorat acest sector cerebral nu înțelege ceea ce i se spune. Aude, dar nu înțelege. Este opus efectului Broca. Pacientul lui Broca înțelege, dar nu poate verbaliza, în timp ce pacientul Wernicke deși poate verbaliza, nu poate înțelege. În acest caz se constată afazia semantică sau afazia Wernicke.

Girusul angular se află în lobul occipital, emisfera stângă. Funcția lui constă în recepționarea informației vizuale de la cortexul vizual și traducerea ei într-un echivalent al cuvântului vorbit astfel încât să poată fi înțeleasă. Cu alte cuvinte, această zonă asigură citirea. Deteriorarea ei duce la dislexie (tulburarea citirii ca activitate verbală, dificultatea de a citi pe înțeles).

Centrul motor care comandă mișcările mâinii se află în partea de sus a lobului frontal din emisfera stângă. Deteriorarea acestuia produce disgrafie, imposibilitatea de a scrie, de a transpune scrisul ca activitate verbală.

Comunicarea prin sunete, gesturi și coduri arhaice, urmată de comunicarea prin cuvinte a început din Paleoliticul Superior și Mezolitic, iar semne grafice au apărut în Neolitic. De-a lungul timpului s-au format familii, triburi, populații și popoare care comunicau prin limbaj verbal propriu și specific grupului de care aparțineau [1]. Comunicarea apare și se dezvoltă prima dată în contextul familial, astfel persoanele de îngrijire ale copilului, în general părinții sunt primii care asistă la încercările de comunicare ale bebelușului care inițial comunică prin mimică, plâns, gângurit, ulterior însușindu-și limbajul verbal. Este nevoie de comunicarea eficientă a sentimentelor, mesajele transmise să nu fie contradictorii, ambigue, ambivalente sau neclare, iar copilul să fie încurajat să-și dezvolte limbajul, inteligența emoțională. Aceasta nu este bine dezvoltată în familiile disfuncționale. Întărirea pozitivă ajută în achiziționarea limbajului. Modul în care părintele reușește să-l stimuleze pe

cel mic să răspundă este mult mai important decât a vorbi părintele fără a primi un răspuns. Comunicarea bidirecțională și calitatea relațiilor intrafamiliale reprezintă factori importanți în limbaj și comunicare. Climatul liniștit și iubitor care încurajează copilul să exploreze mediul și îi înțelege nevoile, contribuie la stimularea verbală și nonverbală a copilului, având influență în dezvoltarea emoțională, intelectuală și achiziția a noi noțiuni.

Structura creierului este în legătură directă cu funcționarea lui, astfel experiențele timpurii influențează dezvoltarea creierului, când comportamentul se schimbă și structura se schimbă. Maturarea sistemului nervos central permite dezvoltarea limbajului.

În primii ani de viață copilul învață să imite sunetele făcute de alte persoane, să repete silabe, să combine două silabe, să vocalizeze ca răspuns la vorbirea celor din jur, intervenind importanța părinților în formarea și dezvoltarea abilităților de comunicare (atât în ceea ce privește receptarea mesajului verbal cât și în însușirea exprimării orale). Comunicarea între copil și mamă începe încă din primele minute de viață, începând cu nașterea în sine și modificările care țin de naștere, urmată de plâns, zâmbet, contact vizual și continuând în cea de-a doua jumătate a primului an de viață cu învățarea sunetelor și de a delimita cuvinte.

Maturizarea creierului parcurge o etapă de dezvoltare prelingvistică a sugarului care începe imediat după naștere; limbajul copilului are tendința de a se baza pe sunete, vorbire telegrafică, omisiune de cuvinte. La școlarul mic și de vârstă medie limbajul se bazează pe semantică, gramatică, cu înțelegerea expresiilor și metaforelor [2].

Copilul pentru a învăța să vorbească are nevoie să decodeze și să producă vorbirea printr-un aparat senzorial adecvat pentru a percepe limbajul, un creier care poate detecta și învăța structura de bază a limbajului și un aparat articulator care să poată produce sunete de vorbire [3].

Tonusul afectiv creează starea de motivație și ajută la funcționarea neuropsihică pentru stabilirea relațiilor verbale. În cadrul relațiilor sociale atunci când sarcina intelectuală depășește capacitatea copilului, vorbirea este prima inhibată. Stările cu mare tensiune emotivă scot la suprafață disfuncționalitățile.

Lingviștii consideră atât comunicarea vorbită, cât și pe cea prin semne ca fiind tipuri de limbaj natural, ceea ce înseamnă că ambele au apărut printr-un

proces abstract, prelungit și au evoluat în timp, fără o planificare minuțioasă. Limbajul semnelor nu trebuie confundat cu limbajul corporal, un tip de comunicare non-verbală.

Oriunde există comunități de surdo-muți, limbajul semnelor s-a dezvoltat ca mijloc de comunicare la îndemână și formează nucleul culturilor locale. Deși limbajul semnelor este utilizat în primul rând de surzi și de cei cu deficiențe de auz, este utilizat și de persoanele care aud dar nu pot vorbi, cei care au probleme cu limbajul vorbit din cauza unei dizabilități sau cei cu membri ai familiei surzi, cum ar fi copiii adulților surzi.

Comunicarea non-verbală este reprezentată de gesturi, mimică, postură, expresia feței și contactul vizual.

Vorbirea conține elemente nonverbale cunoscute sub numele de paralimbaj, inclusiv calitate, emoție și stilul de vorbire, precum și caracteristici prozodice ca ritm și intonație.

Conform ICD-10, tulburările de limbaj și comunicare se încadrează în categoria tulburărilor mentale și de comportament (categoria V), în subcategoria tulburărilor de dezvoltare (F80-89), unde sunt incluse tulburările care au ca puncte de reper comune faptul că: se dezvoltă încă din perioada copilăriei; caracterizate printr-o întârziere în dezvoltare dependentă de maturizarea sistemului nervos central; evoluția este constantă, fără remisii și reactivări.

Aceste tulburări vizează în special: abilitățile lingvistice, abilitățile vizual- spațiale și abilitățile motorii. Frecvent, aceste tulburări debutează timpuriu, iar odată cu creșterea copilului, acestea se diminuează. Desigur că în unele cazuri deficiențele se păstrează și la vârsta adultă [4].

DSM-5 a comasat tulburările limbajului receptiv și mixt sub numele de „Tulburare de limbaj”, iar „Tulburare fonologică” a fost schimbată cu cea de „Tulburare a pronunțării sunetelor”, în plus a fost introdusă o nouă formă clinică intitulată „Tulburări de comunicare socială” destinată dificultăților de comunicare verbală și nonverbală a conținuturilor sociale ale mesajelor [5].

Cele mai frecvente tulburări ale limbajului sunt: Tulburările de pronunție, Tulburările de ritm și fluență, Tulburările de voce și Tulburări ale limbajului scris-citit.

CAUZELE TULBURĂRILOR DE LIMBAJ

Cauzele posibile ce duc la dezvoltarea unei tulburări de limbaj sunt în strânsă legătură cu maturitatea sistemului nervos, nivelul de dezvoltare a organelor de simț, condițiile de mediu și nivelul academic familial. De cele mai multe ori, tulburarea este condiționată de o serie de factori ce acționează succesiv sau concomitent.

În linii mari, avem următorii factori etiologici:

- *Afecțiuni ale sistemului nervos*: infecții, carențe nutritive ale mamei, alcoolism, traume mecanice, intoxicații cu substanțe chimice;
- *Complicații hipoxic-ischemice la naștere*;
- *Factori genetici*;
- *Cauze postnatale* – deficiențe de auz, traumatisme ale aparatului fonoarticular, infecții și intoxicații, boli ale primei copilării – (meningită, encefalită, scarlatină, rujeolă etc.);
- *Cauze psiho-neurologice* (se întâlnesc mai frecvent la copiii cu retard mintal și la cei cu tulburări de memorie și atenție);
- *Cauze psiho-sociale*: nestimularea corespunzătoare a copilului, modele greșite de vorbire prezente la părinți, așteptări exagerate privind limbajul, relații afective deficitare, vorbirea bilingvă, abuzul, neglijarea, familiile numeroase [6].

FUNCȚIILE LIMBAJULUI

Limbajul constituie un mecanism de stabilire și gestionare a relațiilor dintre oameni.

Acesta joacă rolul unei punți de legătură între procesele psihice cognitive și face posibilă declanșarea și buna desfășurare a acestor procese. Limbajul este mecanismul psihologic de bază al gândirii.

- *Funcția afectivă a limbajului* constă în exprimarea spontană a emoțiilor și impulsurilor, sub forma intonațiilor, modificărilor de timbru, mimică, gestică sau chiar strigăte și interjecții, în stările de mare încărcătură emoțională. Orice mod de comunicare implică, pe lângă mesajul principal (cel mai adesea informațional-cognitiv) un conținut afectiv, deoarece urmărește să determine o rezonanță afectivă între emițător și interlocutor.

- *Funcția comunicativă*. Limbajul este instrumentul prin care gândurile și stările sufletești trăite de pacient sunt aduse la cunoștință interlocutorului. Pornind de la acesta, putem spune că funcția de comunicare a limbajului poate fi percepută ca o relație care se stabilește între două sau mai multe persoane.

- *Funcția cognitivă.* După ce și-a însușit limbajul (cuvintele și semnificația lor), copilul are capacitatea de a folosi cuvintele respective în forme variate ale activității sale.

Această funcție poate oferi informații valoroase despre funcționarea cognitivă sau o posibilă dizabilitate intelectuală. Atunci când apare problema unui deficit de structurare a limbajului, în mod implicit se ridică și problema funcționării cognitive.

- *Funcția reglatoare, autoreglatoare.* O persoană utilizează limbajul pentru a influența conduitele, gândurile, deciziile, opinia, sentimentele altor oameni.

- *Funcția ludică (de joc).* Copiii, mai ales în primii ani de viață se joacă repetând la nesfârșit un cuvânt sau inventând sonorități inexistente în limba lor maternă. Vorbirea poate fi prilej de joc și ea apare timpuriu în jocul copilului [7].

Întârzierile lingvistice timpurii pot afecta capacitatea copilului de a se adapta social și de a lega prietenii. Această izolare socială continuă în majoritatea cazurilor și în rândul adulților.

Întârzierea în achiziția limbajului reprezintă un factor de risc imens pentru dezvoltarea problemelor sociale și emoționale ale copilului, dar din păcate nu beneficiază de atenția cuvenită în prezent.

Factorii de risc în dezvoltarea tulburărilor de limbaj și de comunicare

Statutul socioeconomic este considerat unul dintre numeroșii factori importanți legați de dezvoltarea limbajului, deoarece încapsulează diferențele de credințe, atitudini, motivații și comportamente ale părinților. Un vast grup de cercetări a fost dedicat înțelegerii factorilor social-contextuali care susțin dezvoltarea și învățarea timpurie a copiilor.

S-a constatat că mulți factori individuali sunt asociați cu dezvoltarea limbajului, dar interacțiunea dintre ei și relația cu dezvoltarea limbajului este încă neclară.

Se consideră că diferitele tipare de interacțiune părinte-copil ar putea juca un rol major în reținerea sau facilitarea dezvoltării limbajului unui copil.

Limbajul și competența comunicativă oferă instrumente critice pentru învățare, implicare în relații sociale și reglare a comportamentului și emoțiilor încă de vârste fragede. Este amplu cercetată evoluția dezvoltării limbajului în primii cinci ani de viață și interrelația acesteia cu dezvoltarea și tulburarea psihosocială și emoțională de-a lungul întregii vieți. Numeroase implicații pentru prevenire,

intervenție, educație sau integrare sunt în plină analiză în ultimii ani.

Atât factorii genetici, cât și cei de mediu contribuie la dezvoltarea limbajului și ulterior la dezvoltarea psihosocială și emoțională.

Cantitatea și calitatea stimulării limbajului, interacțiunea părinte-copil, gemelitatea, sexul, familiile bilingve și statutul socio-cultural al familiei contribuie, de asemenea, la dezvoltarea „mediului lingvistic” [2].

Limbajul, dezvoltarea psihosocială și emoțională sunt interrelaționale. Chiar și deficiențele ușoare ale limbajului pot avea un impact asupra evoluției ulterioare.

Deoarece competența lingvistică este esențială atât pentru pregătirea școlară, cât și pentru adaptarea psihosocială și emoțională, problemele de limbaj și comunicare pot pune un copil pe o traiectorie inadaptativă de-a lungul vieții. Cel mai frecvent, problemele de limbaj pot fi subtile și pot fi ușor trecute cu vederea dar identificarea și evaluarea tulburărilor de limbaj și intervenția lor precoce sunt importante în primii ani de viață, stabilind astfel competențele ulterioare ale copilului.

INFLUENȚA ATAȘAMENTULUI ÎN TULBURĂRILE DE LIMBAJ

Părinții sunt cei care pun bazele dezvoltării limbajului, încă din primele zile de viață, prin modul în care interacționează cu sugarii; în consecință, părinții sunt văzuți ca primul profesor al copilului. Calitatea pozitivă a interacțiunilor părinte-copil și comunicarea sporită cu aceștia sunt elemente esențiale în conturarea mediului de dezvoltare a limbajului.

Dezvoltarea copilului este strâns legată de raportul relației cu părinții, în special cu figura maternă. Interacțiunea primară cu mama, alăptarea la sân, constituie primii factori de dezvoltare ai atașamentului. Contactul vizual al copilului cu mama asigură legătura între cei doi în perioada prelingvistică alături de comunicarea non-verbală, gesturi pe care copilul pas cu pas începe să le învețe și să le descifreze [8].

Contextul familial este primul în care apare și se dezvoltă comunicarea. Părinții asistă la încercările de comunicare ale bebelușului, înainte de însușirea limbajului verbal- copilul mic comunică prin mimică, plâns, gângurit - părinții sunt cei care încurajează și apreciază pozitiv efortul copilului de exprimare.

Comunicarea începe încă de la naștere, deși sunt autori care au emis ipoteza comunicării „in utero”

între mamă și copil. Încă din perioada intrauterină, fătul aude sunete produse de glasul mamei- de altfel, au fost demonstrate reacții ale copilului încă nenăscut la diferiți stimuli sonori [2].

În primii ani de viață au loc schimbări deosebite în capacitățile cognitive ale copilului. Acesta ajunge să cunoască și să înțeleagă mai bine lumea fizică și socială din jurul lui și își dezvoltă abilități de analiză, corelație, observare și imaginație. Până la vârsta de 3 ani copilul își îmbogățește substanțial planul senzorial-perceptiv. Învăță cele mai multe lucruri prin experiența proprie sau prin explorarea mediului. Își utilizează atât senzațiile auditive, cât și vizuale sau tactile pentru a înțelege lumea înconjurătoare.

Studiile de psihologie socială din ultimii ani arată că apar dezechilibre comportamentale la copiii cu vârste din ce în ce mai fragede.

Corectarea tulburărilor de limbaj este strâns condiționată de implicarea familiei. Astfel, terapia logopedică nu se rezumă doar la lucrul cu copilul, ci implică și consilierea familiei.

Percepțiile și credințele părinților sunt esențiale pentru dezvoltarea interacțiunilor părinte-copil. Înțelegerea modului în care părinții percep dezvoltarea limbajului, dificultățile cu care aceștia se întâlnesc în relația cu proprii copii permit specialiștilor din domeniul limbajului să fie mai sensibili la nevoile familiilor cu care lucrează.

Numeroase studii au evidențiat faptul că atașamentul la copiii cu tulburări mixte de limbaj a fost mai puțin securizant și mai dezorganizat decât în cazul copiilor cu atașament sigur.

Mamele copiilor născuți prematur, ce dobândesc o întârziere a limbajului au oferit o stimulare mai puțin interactivă decât mamele copiilor cu abilități lingvistice tipice, ceea ce sugerează că slaba înțelegere a copilului descurajează implicarea maternă [9].

Se impune cu necesitate ca intervenția recuperatorie să se facă în perioada optimă de formare a funcției psihice (perioada optimă sau „senzitivă” de formare a limbajului este 2 – 5/7 ani).

Tulburările procesului dezvoltării sunt diferite de la o situație la alta datorită interacțiunilor factorilor biofuncționali și socioculturali.

La copiii neglijați educativ în copilăria timpurie, are loc o limitare, mai mult sau mai puțin accentuată a accesului la informație, precum și a capacității de prelucrare și transmitere a acesteia.

În concluzie, la toate categoriile de deficienți

se produce o limitare a accesului la informație, o diminuare și o tendință de (auto) izolare, toate acestea având drept consecințe întârzieri în dezvoltare, inegalități în structurarea personalității și dificultăți în procesul de socializare.

O consecință și mai generală o reprezintă scăderea șanselor de integrare a tuturor deficiențelor, prin diminuarea competențelor acestora sub nivelul minim de adaptare socială.

În concluzie, dereglarea funcționalității normale a parametrilor fundamentali a dezvoltării psihice duce la tulburări ale procesului dezvoltării cu consecințe asupra procesului adaptativ [10].

AFECȚIUNI COMORBIDE TULBURĂRILOR DE LIMBAJ

Atunci când copiii au dificultăți în a-i înțelege pe ceilalți și a se exprima, nu este surprinzător faptul că apar probleme de natură psihosocială și emoțională. O proporție relativ mare de copii de vârstă școlară ce asociază tulburări psihosociale și emoționale au adesea și istoric de patologie a limbajului și comunicării.

Poate fi dificil să se separe problemele psihosociale și emoționale de problemele cu limbajul și comunicarea. Deficiențele lingvistice pot fi subtile și pot fi uneori trecute cu vederea. De exemplu, Kaler și Kopp au arătat că respectarea de către copii a comenzilor date de adulți este strâns legată de cât de bine aceștia înțeleg limbajul [11].

Într-un alt studiu, Katie Evans a descoperit că mulți preșcolari descriși drept timizi, reticenți sau inhibați aveau deficiențe de limbaj care interferau cu formarea și menținerea relațiilor sociale [12].

O serie de tulburări psihosociale și emoționale au fost asociate cu afectarea limbajului. La sugari, problemele legate de reglarea emoțiilor și a comportamentului (de exemplu, dificultăți de a se liniști, de a mânca și de a dormi) sunt cele mai frecvente.

La preșcolari, cel mai frecvent diagnostic comorbid în rândul copiilor cu deficiențe de limbaj ce se adresează Centrelor de sănătate mintală este Tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (hiperactivitate).

Tulburările de limbaj nu există în mod izolat: dezvoltarea limbajului este de asemenea legată de cogniție, dezvoltare socială și abilități motorii.

Deficiențele de limbaj și comunicare sunt în mod constant legate de învățare, tulburări psihosociale și emoționale de la vârsta fragedă până la adolescență.

Prognosticul este mai sărac pentru copiii care au dificultăți în înțelegerea limbajului sau în mai multe domenii de limbaj care continuă dincolo de vârsta de cinci ani.

Conștientizarea problemelor socio-emoționale legate de tulburările de limbaj și comunicare din copilărie a crescut în ultimii ani.

Cantwell și Baker au realizat în 1985 o metaanaliză, care a inclus 600 de copii cu vârste cuprinse între 1,7 și 15,9 ani și care a investigat relația dintre tulburările psihiatrice și cele de limbaj. Aceste tulburări includeau tulburări de articulare a vorbirii, tulburări de fluentă, balbism sau tulburări de voce.

Procesul de analiză a inclus evaluare logopedică de specialitate, evaluare psihiatrică, un examen neurologic, evaluarea nivelului intelectual și interviul cu părintii. Rezultatele au arătat faptul că aproximativ o jumătate dintre subiecți au avut cel puțin o tulburare psihiatrică, fiind diagnosticați după criteriile DSM-III, cea mai frecventă fiind tulburarea deficitului de atenție cu hiperactivitate. O proporție semnificativă a subiecților incluși în studiu a fost, de asemenea, diagnosticată ca având o tulburare de dezvoltare.

Până la 50–70% dintre copiii cu tulburări de vorbire, limbaj și comunicare au tulburări emoționale sau de comportament diagnosticate [13].

IMPLICAȚII SOCIALE ȘI ACADEMICE

Încă de la început, evaluarea de rutină a abilităților lingvistice și de comunicare și furnizarea de intervenții sunt acțiuni preventive esențiale. Acest lucru este important, deoarece intervențiile din perioada copilăriei sau a anilor preșcolari pot avea un impact semnificativ asupra rezultatelor acestuia.

Odată identificat deficitul, crearea unui profil cuprinzător de comunicare, limbaj, abilități cognitive, psihosociale și emoționale este crucială pentru

planificarea unor astfel de intervenții preventive.

S-a efectuat o îndepărtare de la terapia clinică bazată pe contactul unu la unu, la o concentrare asupra limbajului funcțional în mediile naturaliste.

Este necesară o integrare multidisciplinară a patologiei, din cauza implicațiilor pe care deficiențele limbajului nediate diagnosticate le au asupra sănătății, sănătății mintale, îngrijirii copilului și educației.

Informațiile despre natura deficiențelor de limbaj și impactul acestora asupra funcționării academice, psihosociale și emoționale ar trebui să fie disponibile părinților și să facă parte din programa profesioniștilor care lucrează cu copiii. Aceasta include pediatri, medici de familie, logopezi, educatori și specialiști în sănătate mintală.

Astfel ar fi necesar: stimularea psihosenzorială adecvată în perioada de dezvoltare, incluziunea școlară timpurie a copiilor cu tulburări de limbaj și comunicare, dezvoltarea abilităților lingvistice și de comunicare timpurie, pentru a preveni apariția dificultăților de învățare, dezvoltarea și implementarea programelor de suport pentru cadrele didactice cu scopul de a crește calitatea procesului educațional.

CONCLUZII

O perspectivă multidisciplinară (psihiatrică, pediatrică, psihologică, pedagogică și logopedică) este o particularitate importantă în evaluarea, evoluția și managementul tulburărilor de limbaj și comunicare. Afectarea limbajului poate influența calitatea operațiilor gândirii, afectând relațiile cu cei din jur din cauza disfuncțiilor de receptare, înțelegere, elaborare și realizare a comunicării orale și scrise. Factorii care acționează în perioada de dezvoltare a limbajului pot să fie de natură organică, funcțională, educațională sau psihologică. De subliniat faptul că, relațiile afective joacă un rol crucial în dezvoltarea limbajului și comunicării.

*

**

„Children are the world's most valuable resource
and the greatest hope for the future”
John Fitzgerald Kennedy

Communication is an essential process of maintaining interpersonal connections, which underlies social organization.

The language at the neurobiological level is made by the following brain structures: Broca area, Wernicke

area, angular gyrus, the motor center responsible for hand movements, fingers.

Aria Broca: In 1865 Paul Broca, a French neurophysiologist (1824-1880), published a case of a patient who had suffered damage to a small area of the cortex at the base of the frontal lobe in the left hemisphere. As a result of this injury, the patient was unable to verbalize the words. Thus, it was established that this segment of the brain, later called the Broca

area, is responsible for verbalization (utterance, pronunciation of words). Deterioration of the Broca's area makes it impossible to verbalize (motor aphasia, expressive aphasia, or Broca's aphasia).

Aria Wernicke: It is located in the parietal lobe in the left hemisphere. It was discovered by Carl Wernicke, a German neurophysiologist (1848-1905). The discovery was communicated in 1874. The patient who has damaged this brain sector does not understand what he is being told. He hears, but does not understand. It is the opposite of the Broca effect. Broca's patient understands, but cannot verbalize, while patient Wernicke, although he can verbalize, cannot understand. In this case semantic aphasia or Wernicke aphasia is found.

The angular gyrus is located in the occipital lobe, left hemisphere. Its function is to receive visual information from the visual cortex and translate it into an equivalent of the spoken word so that it can be understood. In other words, this area ensures reading. Its deterioration leads to dyslexia (reading disorder as verbal activity, difficulty reading meaningfully).

The motor center that controls the movements of the hand is located at the top of the frontal lobe in the left hemisphere. Its deterioration produces dysgraphia, the impossibility to write, to transpose the writing as a verbal activity.

Communication through archaic sounds, gestures and codes, followed by communication through words began in the Upper Paleolithic and Mesolithic, and graphic signs appeared in the Neolithic. Over time, families, tribes, populations and peoples were formed in groups who communicated in their own verbal language and specific to the group to which they belonged [1].

Communication occurs and develops for the first time in the family context, so the child caregivers, in general the parents are the first to witness the communication attempts of the baby who initially communicates by mimicking, crying, babbling, later mastering verbal language. There is a need for effective communication of feelings, the messages conveyed should not be contradictory, ambiguous, ambivalent or unclear, and the child should be encouraged to develop language, emotional intelligence. It is not well developed in dysfunctional families. Positive reinforcement helps in language acquisition. The way in which the parent manages to stimulate the little one to respond is much more important than

talking to the parent without receiving an answer, two-way communication and the quality of intra-family relationships are important factors in language and communication. The calm and loving climate that encourages the child to explore the environment and understand his needs, contributes to the verbal and nonverbal stimulation of the child, having an influence on the emotional development.

The structure of the brain is directly related to its functioning, so early experiences influence the development of the brain, when behavior changes and the structure changes, the maturation of the central nervous system allows the development of language.

In the first years of life the child learns to imitate the sounds made by other people, to repeat syllables, to combine two syllables, to vocalize in response to the speech of others, intervening the importance parents in the formation and development of communication skills (both in terms of receiving the verbal message and in mastering oral expression). Communication between the child and the mother begins in the first minutes of life, starting with the birth itself and the changes related to it, followed by crying, smiling, eye contact and continuing in the second half of the first year of life with learning sounds and delimit words.

The maturation of the brain undergoes a stage of prelinguistic development of the infant that begins immediately after birth; the language have the tendency to rely on sounds, telegraphic speech, omission of words. In the primary and middle school, the language is based on semantics, grammar, with the understanding of expressions and metaphors [2].

The child must be able to decode and produce speech through a sensory device suitable for perceiving language and a brain that can detect and learn the basic structure of language and an articulating device that can produce speech sounds [3].

The affective tone creates the state of motivation and helps the neuropsychic functioning to establish verbal relationships. In social relationships, when the intellectual task exceeds the child's ability, speech is first inhibited. States with high emotional tension bring dysfunctions to the surface.

Linguists consider both spoken and sign communication as types of natural language, which means that both emerged through an abstract, prolonged process and evolved over time, without careful planning. Sign language should not be confused with body language, a type of non-verbal communication.

Wherever there are deaf-mute communities, sign language has developed as a means of communication at hand and forms the core of local cultures. Although sign language is used primarily by deaf and hard of hearing people, it is also used by people who hear but cannot speak, those who have problems with spoken language due to a disability, or those with deaf family members, such as they would be the children of deaf adults.

Non-verbal communication is represented by gestures, facial expressions, posture, facial expression and eye contact.

Speech contains nonverbal elements known as paralinguistics, including quality, emotion, and speech style, as well as prosodic features such as rhythm and intonation.

According to ICD-10, language and communication disorders fall into the category of mental and behavioral disorders (category V), in the subcategory of developmental disorders (F80-89), which include disorders that have as common landmarks the fact that: develops from childhood; characterized by a developmental delay dependent on the maturation of the central nervous system; the evolution is constant, without remissions and reactivations.

These disorders include: language skills, visual-spatial skills and motor skills. Often, these disorders begin early, and as the child grows, they diminish. Of course, in some cases the deficits persist into adulthood [4].

DSM-5 merged receptive and mixed language disorders under the name „Language Disorder” and „Phonological Disorder” was replaced with „Speech Disorder”, in addition a new clinical form was introduced entitled „Speech Disorders”. social communication ” intended difficulties in verbal and nonverbal communication of the social contents of messages [5].

The most common language disorders are: Speech disorders, Rhythm and fluency disorders, Voice disorders and Written language disorders.

CAUSES OF LANGUAGE DISORDERS

Possible causes that lead to the development of a language disorder are closely related to the maturity of the nervous system, the level of development of the sense organs, environmental conditions and the family academic level. Most of the time, the disorder is conditioned by a series of factors that act successively or simultaneously.

Broadly speaking, we have the following etiological factors

- *Nervous system disorders*: infections, maternal nutritional deficiencies, alcoholism, mechanical trauma, chemical poisoning
- *Hypoxic-ischemic complications at birth*
- *Genetic factors*
- *Postnatal causes* - hearing impairments, traumas of the phonoarticular apparatus, infections and intoxications, diseases of early childhood - meningitis, encephalitis, scarlet fever, measles, etc.);
- *Psycho-neurological causes* (they are more common in children with mental retardation and those with memory and attention disorders);
- *Psycho-social causes*: inadequate stimulation of the child, wrong speech patterns present in parents, exaggerated language expectations, poor emotional relationships, bilingual speech, abuse, neglect, large families [6].

THE FUNCTIONS OF LANGUAGE

Language is a mechanism for establishing and managing human relationships.

It plays the role of a bridge between cognitive psychic processes and makes possible the initiation and proper development of these processes. Language is the basic psychological mechanism of thinking.

- *The affective function* of language consists in the spontaneous expression of emotions and impulses, in the form of intonations, changes of timbre, mimicry, gestures or even shouts and interjections, in states of high emotional load. Any way of communication involves, in addition to the main message (most often informational-cognitive) an affective content, because it aims to determine an affective resonance between sender and interlocutor

- *The communicative function*. Language is the instrument through which the thoughts and moods experienced by the patient are brought to the attention of the interlocutor. Starting from this, we can say that the communication function of language can be perceived as a relationship that is established between two or more people.

- *Cognitive function*. After mastering the language (words and their meaning), the child has the ability to use those words in various forms of his activity.

This function can provide valuable information about cognitive functioning or a possible intellectual

disability. In language therapy, when the problem of a language structuring deficit arises, implicitly the problem of cognitive functioning also arises.

- *The regulating, self-regulating function.* A person uses language to influence other people's behaviors, thoughts, decisions, opinions, feelings.

- *Play function (game).* Children, especially in the early years of language learning, play by repeating a word over and over again or inventing sounds that do not exist in their mother tongue. Speech can be an opportunity to play and it appears early in the child's play [7].

Early language delays can affect a child's ability to adapt socially and make friends. This social isolation continues in most cases and among adults.

Delay in language acquisition is a huge risk factor for the development of social and emotional problems of the child, but unfortunately does not receive the attention it deserves today.

Risk factors in the development of language and communication disorders

Socio-economic status is considered one of the many important factors related to language development, as it encapsulates the differences in beliefs, attitudes, motivations and behaviors of parents. A vast group of research has been dedicated to understanding the social-contextual factors that support children's early development and learning.

It has been found that many individual factors are associated with language development, but the interaction between them and the relationship with language development is still unclear.

It is believed that different patterns of parent-child interaction could play a major role in retaining or facilitating a child's language development.

Language and communicative competence provide critical tools for learning, involvement in social relationships and regulation of behavior and emotions from an early age. The evolution of language development in the first five years of life and its interrelation with the development and psychosocial and emotional disorder throughout life is extensively researched. Numerous implications for prevention, intervention, education or integration have been under full analysis in recent years.

Both genetic and environmental factors contribute to language development and subsequently to psychosocial and emotional development.

The quantity and quality of language stimulation, parent-child interaction, twinning, sex, bilingual

families and the socio-cultural status of the family also contribute to the development of the "linguistic environment" [2].

Language, psychosocial and emotional development are interrelated. Even slight language deficiencies can have an impact on further development.

Because language proficiency is essential for both school preparation and psychosocial and emotional adaptation, language and communication problems can put a child on an maladaptive trajectory throughout life. Most often, language problems can be subtle and easily overlooked, but the identification and assessment of language disorders and their early intervention are important in the first years of life, thus establishing the child's subsequent skills.

THE INFLUENCE OF ATTACHMENT IN LANGUAGE DISORDERS

Parents are the ones who lay the foundations for language development, from the first days of life, through the way they interact with infants; consequently, the parents are seen as the child's first teacher. The positive quality of parent-child interactions and increased communication with them are essential elements in shaping the language development environment.

The child's development is closely related to the relationship with the parents, especially with the maternal figure. The primary interaction with the mother, breastfeeding, are the first factors in the development of attachment. The child's visual contact with the mother ensures the connection between the two in the prelinguistic period along with non-verbal communication, gestures that the child begins to learn step by step and decipher [8].

The family context is the first in which communication appears and develops. Parents witness the baby's attempts to communicate, before mastering verbal language - the young child communicates through mimicry, crying, babbling - parents are those who encourage and positively appreciate the child's effort of expression.

Communication starts from birth, although there are authors who have hypothesized the communication „in utero" between mother and child. Since the intrauterine period, the fetus hears sounds produced by the mother's voice - in fact, reactions of the unborn child to various sound stimuli have been demonstrated [2].

In the first years of life there are special changes in the child's cognitive abilities. He gets to know and understand better the physical and social world around him and develops skills of analysis, correlation, observation and imagination. By the age of 3, the child substantially enriches his sensory-perceptual plan. Learn most things through your own experience or by exploring the environment. They use both auditory and visual or tactile sensations to understand the world around them.

Social psychology studies in recent years show that behavioral imbalances occur in children with younger and younger ages.

Correction of language disorders is closely conditioned by family involvement. Thus, speech therapy is not limited to working with the child, but also involves family counseling.

Parents' perceptions and beliefs are essential for the development of parent-child interactions. Understanding how parents perceive language development, the difficulties they encounter in dealing with their own children allows language specialists to be more sensitive to the needs of the families they work with.

Numerous studies have shown that attachment to children with mixed language disorders was less secure and more disorganized than in children with secure attachment.

Mothers of premature babies who acquire a language delay provided less interactive stimulation than mothers of children with typical language skills, suggesting that the child's poor understanding discourages maternal involvement [9].

It is necessary for the recovery intervention to be done in the optimal period of formation of the psychic function (the optimal or "sensitive" period of language formation is 2 - 5/7 years).

Developmental disorders are different from one situation to another due to the interactions of biofunctional and sociocultural factors.

In children neglected educationally in early childhood, there is a limitation, more or less accentuated, of access to information, as well as the ability to process and transmit it.

In conclusion, in all categories of disabilities there is a limitation of access to information, a decrease and a tendency to (self) isolation, all resulting in developmental delays, inequalities in personality structuring and difficulties in the socialization process.

An even more general consequence is the decrease of the chances of integration of all the deficient, by lowering their competencies below the minimum level of social adaptation.

In conclusion, the disorder of the normal functionality of the fundamental parameters of the psychic development leads to disorders of the development process with consequences on the adaptive process [10].

COMORBID DISORDERS OF LANGUAGE DISORDERS

When children have difficulty understanding others and expressing themselves, it is not surprising that psychosocial and emotional problems arise. A relatively large proportion of school-age children who associate psychosocial and emotional disorders often have a history of language and communication pathology.

It can be difficult to separate psychosocial and emotional issues from language and communication issues. Language deficiencies can be subtle and can sometimes be overlooked. For example, Kaler and Kopp have shown that children's observance of adult commands is closely linked to how well they understand language [11].

In another study, Katie Evans found that many preschoolers described as shy, reluctant, or inhibited had language deficiencies that interfered with the formation and maintenance of social relationships [12].

A number of psychosocial and emotional disorders have been associated with language impairment. In infants, problems with regulating emotions and behavior (for example, difficulty calming down, eating, and sleeping) are the most common.

In preschoolers, the most common diagnosis of comorbidity among children with language disabilities addressed to Mental Health Centers is Hyperkinetic Disorder with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Language disorders do not exist in isolation: language development is also linked to cognition, social development and motor skills.

Language and communication deficiencies are constantly linked to learning, psychosocial and emotional disorders from an early age to adolescence.

The prognosis is poorer for children who have difficulty understanding language or in several areas

of language that continue beyond the age of five.

Awareness of socio-emotional issues related to language and communication disorders in childhood has increased in recent years.

Cantwell and Baker conducted a meta-analysis in 1985, which included 600 children aged 1.7 to 15.9 years and investigated the relationship between psychiatric and language disorders. These disorders included speech articulation disorders, fluency disorders, stuttering, or voice disorders.

The analysis process included specialized speech therapy evaluation, psychiatric evaluation, a neurological examination, evaluation of the intellectual level and the interview with the parents. The results showed that about half of the subjects had at least one psychiatric disorder, being diagnosed according to the criteria of DSM-III, the most common being attention deficit hyperactivity disorder. A significant proportion of the subjects included in the study were also diagnosed as having a developmental disorder.

Up to 50–70% of children with speech, language and communication disorders have been diagnosed with emotional or behavioral disorders [13].

SOCIAL AND ACADEMIC IMPLICATIONS

From the outset, routine assessment of language and communication skills and the provision of interventions are essential preventive actions. This is important because interventions in childhood or preschool can have a significant impact on its outcomes.

Once the deficit is identified, creating a comprehensive profile of communication, language, cognitive, psychosocial and emotional skills is crucial for planning such preventive interventions.

There was a shift from clinical therapy based on

one-to-one contact to a focus on functional language in naturalistic environments.

A multidisciplinary integration of pathology is needed, due to the implications that undiagnosed language deficiencies have on health, mental health, childcare and education.

Information on the nature of language impairments and their impact on academic, psychosocial and emotional functioning should be made available to parents and should be part of the curriculum for professionals working with children. This includes pediatricians, family physicians, speech therapists, educators and mental health professionals.

Thus, it would be necessary: adequate psychosensory stimulation during development, early school inclusion of children with language and communication disorders, skills development language learning and early communication, in order to prevent learning difficulties, the development and implementation of support programs for teachers in order to increase the quality of the educational process.

CONCLUSIONS

A multidisciplinary perspective (psychiatric, pediatric, psychological, pedagogical and speech therapy) is an important feature in the assessment, evolution and management of language and communication disorders. Impairment of language can influence the quality of thinking operations, affecting relationships with others due to dysfunctions of reception, understanding, elaboration and realization of oral and written communication. The factors that act during the language development period can be of an organic, functional, educational or psychological nature. It should be noted that emotional relationships play a crucial role in the development of language and communication.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

1. Taxonomia întârzierilor specifice ale dezvoltării, Constantin Lupu, Adriana Cojocaru, Doru Jurcescu
2. Prof. Dr. Iuliana Dobrescu - Manual de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Ediția a II-a, 2016
3. (Child and Adolescent Psychiatry modern approachers, Third edition edited by Michael Rutter, Eric Taylor and Lionel Hersov, p 546-565, Black Well Scientific Publications)
4. The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders, Ed. Trei, 2016
5. American Psychiatric Association, DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. Calistro, 2016
6. Emil Verza „Psihologia vârstelor”, Ed. ProHumanitate, București, 2000

7. Roman Jakobson. Funcțiile limbajului
8. Eugen Ciofu, Carmen Ciofu, Esențialul în pediatrie, Editura AMALTEA 2002, București.
9. Bowlby J. Attachment and loss. Vol.2: Separation: anxiety and anger. NewYork: Basic Books; 1973.
10. Emil Verza- Psihopedagogie Specială, Ed. Didactică și Pedagogică, 1996
11. Kaler SR, Kopp CB. Compliance and comprehension in very young toddlers. *Child Development* 1990;61(6):1997-2003
12. Katie Evans- Psychiatric & Mental Health Nursing 4th Edition
13. Cantwell, D.P. , & Baker, L. (1985). Psychiatric and learning disorders in children with speech language disorders: A descriptive analysis. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities*
14. Emil Verza, Psihologie copilului, ed. Trei, 2017

Libertatea noastră

Our freedom

Anul 2020 este bogat în aniversări în multe domenii ale vieții noastre. Este și anul aniversării libertății noastre cucerită prin Revoluția din Decembrie 1989 de Eliberare Națională de moștenirea otrăvită a comunismului.

Am considerat că specialitățile noastre ne obligă să analizăm participarea personalului din rețeaua de Neuropsihiatrie la lupta pentru libertate și independență profesională, fapte pe care le-am descris la congrese internaționale, în revista noastră și în publicațiile Centrului Național Memorialul Revoluției din 16-22 decembrie 1989: buletinele științifice „Memorialul” și „Candela” cu memorii editate în anii 2011, 2013 și 2019.

Mulți dintre noi, privind în urmă cu 30 de ani, au considerat că „m-am născut a doua oară, scăpând de foame și de frig, de securitate și de comunism”. Ca profesionist cred că specializările noastre ne îndeamnă că în acest an aniversar este bine să prezentăm explicația originii ideilor de libertate. Iată unele amănunte importante de cunoscut:

Toate speciile vii au înscris în comportament nevoia de mișcare în libertate, nevoia de spațiu liber în jurul lor. Autonomia în mișcări și în gândire este sursa din copilărie-prepubertate și adolescență a senzațiilor și simțului de libertate (Eugen Jungjohann 1991).

La om, din timpul sarcinii și a perioadei de nou născut, copilul are ritmurile sale de activitate și repaus (somnia), de hrană: alăptare la sân, apoi de ritmurile meselor, cât și un bioritm genetic diurn/nocturn. Pentru aceste ritmuri ale vieții, copilul are nevoie de libertate, pe care o simte și care-i va asigura dezvoltarea normală (cf. P. Scorsini 1991: *L'enfant et les Rythmes Laborateurs* din *L'enfant du Possible*-editura Question de Paris)

În opoziție cu cerințele de mișcare, ritm și libertate sunt practicate trei categorii de privare de libertate:

– în primul rând sunt constrângerile exterioare: viața în captivitate a sugarului și copilului nemișcat în pat, pereții închisorilor, zidurile și gândurile între oameni, cât și legile de interdicții materiale și morale;

– a doua categorie de restricții sunt mijloacele fizice de tortură, anchetare, de agresiuni fizice asupra oamenilor;

– în categoria a treia sunt presiunile și prizonieratul psihic asupra individului și/sau asupra unui popor și se au în vedere presiunile și concepțiile proprii prin care devenim sclavii gândurilor și obiceiurilor noastre.

Aceste considerații sunt preluate de la Henri Ey și Ed. Pamfil care au pus accentul pe funcțiile neurobiologice ale psihologiei umane (în *Psychoneurobiology* 1991). Putem să afirmăm că la om libertatea este un dat ereditar-ancestral, iar funcția libertății are sediul în creier, mai precis în lobul frontal, în partea sa anterioară, în conexiune cu centrii arhaici și cu lobiile parietal și temporal. Deci anatomia libertății, a necesității unui câmp de mișcare și gândire liberă, are la om un sediu cerebral. Mai deducem că neurofiziologia libertății funcționează cu puterea gândirii și cu nevoia absolută de supraviețuire a individului și a speciei, iar creierul nostru are o zonă cu sediul politicii, libertății și moralei, localizate predominant în emisfera dominantă în lobul frontal anterior, în asocieră cu alte formații. Acestea sunt rezultatele cercetărilor complexe din secolele XX și XXI. Înțelegem că nevoia de libertate este o funcție a întregului regn animal, este un instinct genetic care se cultivă în mediul social stimulat în prezența adulților model și prin asigurarea drepturilor de dezvoltare ale copilului.

Concluzia în acest domeniu este că instinctul de libertate este mai intens decât celelalte instincte, iar în decembrie 1989 ne-am câștigat libertatea la îndemnul și cerințele creierului nostru, urmând gândurile și dorința de libertate existente în noi. După eliberare am câștigat dreptul de mișcare în lume. Am reprimut libertatea de a fi susținuți și sponsorizați pentru participarea la sesiuni de învățământ în alte țări și de participare la conferințe și congrese internaționale, ceea ce în timpul dictaturii ne erau interzise.

Câștigând libertatea prin victoria Revoluției din Decembrie 1989 profesiunile noastre au beneficiat

de ofertele noului guvern de a se înființa Asociații libere în toate domeniile. Atunci am propus, la Arad, la întrunirea a 36 de colegi din 6 județe, la 28-30 ianuarie 1990, înființarea Asociației profesionale de NPCA, acesta fiind primul ONG dintre specialitățile medicale din România, cu denumirea de Societatea de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți-SNPCAR, iar în primele zile ale lunii martie am fondat la București la Consiliul Național de Educație Fizică și Sport- CNEFS, Federația Română a Sporturilor pentru Handicapați- FRSH, al cărei președinte am fost în următorul interval. Aceste organizații fondate în anul 1990 funcționează constant, împlinind 30 de ani de activitate în anul 2020. Prin fondarea SNPCAR am renunțat la titlatura de NPI înlocuind-o cu „Societatea de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți”. În anii următori după fondarea SNPCAR au apărut piedici și opoziție din partea unor colegi și a unor personalități din pediatrie, psihiatrie adulți, medicină legală, genetică și neonatologie, care nu acceptau existența specialității de Neuro-Psihiatrie Copii și Adolescenți, înființată prin hotărârea OMS.

Din păcate, la București, Iași și Timișoara s-a uitat constatarea din antichitate: Copilul nu este un adult mai mic. S-a uitat și Legea Drepturilor Copilului stabilită de ONU, care statuează dreptul copilului la familie, la joc, educație, sănătate și prioritate în caz de catastrofe. În plus, au apărut colegi din interiorul SNPCAR care doreau hegemonia și comanda în specialitățile noastre. Aceste atitudini au creat nesiguranță și i-au condus pe unii colegi să depindă de secții de pediatrie sau psihiatrie adulți, iar unii dintre șefii rețelei de Psihiatrie adulți au dorit să fie conducătorii „secției” și Asociației SNPCAR. În aceste situații a fost necesar să ducem activități pentru menținerea libertății SNPCAR.

În toată lumea LIBERTATEA se cucerește greu, așa că urmează să păstrăm pentru noi și pentru urmașii noștri în specialitățile noastre ceea ce am cucerit și realizat în cei 30 de ani de libertate.

Constantin Lupu

*Medic primar, Doctor în științe medicale,
fondatorul SNPCAR*

*

**

The year 2020 is rich in anniversaries in many areas of our lives. It is also the year of the anniversary of our freedom won by the December 1989 Revolution of National Liberation from the poisoned legacy of communism.

We considered that our specialties oblige us to analyze the participation of the staff of the Neuropsychiatric network in the fight for freedom and professional independence, facts that we described at international congresses, in our magazine and in the publications of the National Center Memorial of the Revolution of December 16-22: the scientific bulletins “Memorialul” and “Candela” with reminiscences published in 2011, 2013 and 2019.

Looking back 30 years ago, many of us have considered that „We were born again, escaping the hunger and cold, security and communism.” As a professional, I believe that our specializations urge us that this anniversary year would be good to provide the explanation of the origin of the ideas of freedom. Here are some important details to know about:

All living species have inscribed in their behavior the need for free movement, the need for free space around them. Autonomy in movement and thinking is the source of sensations and a sense of freedom in childhood-prepuberty and adolescence (Eugen Jungjohann 1991).

In humans, during pregnancy and the newborn period, the child has its rhythms of activity and rest (sleep), eating: breastfeeding, then the rhythms of meals, as well as a genetic biorhythm day / night. For these rhythms of life, the child needs freedom, which he feels and which will ensure his normal development (cf. P. Scorsini 1991: L'enfant et les Rythmes Laborateurs from L'enfant du Possible-Question de. Paris)

In opposition to the requirements of movement, rhythm and freedom, three categories of deprivation of liberty are practiced:

– first of all are the external constraints: the captive life of the infant and the child being motionless in bed, the prison walls, the walls and thoughts between people, as well as the laws of material and moral prohibitions;

– the second category of restrictions are the physical means of torture, investigation, physical assault on people;

– in the third category are the pressures and psychic imprisonment on the individual and / or on people and the own pressures and conceptions through which we become slaves of our thoughts and habits, are taken into account.

These considerations are borrowed from Henri Ey and Ed. Pamfil who emphasized the neurobiological functions of human psychology (in *Psychoneurobiology* 1991). We can say that in man freedom is a hereditary-ancestral fact, and the function of freedom is based in the brain, more precisely in the frontal lobe, in its anterior part, in connection with the archaic centers and the parietal and temporal lobes. So the anatomy of freedom, of the need for a field of free movement and thought, has a cerebral headquarters in humans. We also deduce that the neurophysiology of freedom works with the power of thought and the absolute need for survival of the individual and the species, and our brain has an area of politics, freedom and morality, located predominantly in the dominant hemisphere in the anterior frontal lobe, in association with other formations. These are the results of complex research in the twentieth and twenty-first centuries. We understand that the need for freedom is a function of the entire animal kingdom, it is a genetic instinct that is cultivated in the stimulating social environment in the presence of model adults and by ensuring the child's developmental rights.

The conclusion in this area is that the instinct for freedom is more intense than the other instincts, and in December 1989 we gained our freedom at the urging and demands of our brain, following the thoughts and desire for freedom that exist in us. After the liberation, we have gained the right to move freely in the world. We have regained the freedom to be supported and sponsored to participate in educational sessions in other countries and to participate in international conferences and congresses, which we were forbidden during the dictatorship.

Gaining freedom through the victory of the December 1989 Revolution, our professions

benefited from the offers of the new government to set up Free Associations in all fields. Then I proposed, in Arad, at the meeting of 36 colleagues from 6 counties, on January 28-30, 1990, the establishment of the Professional Association of NPCA, this being the first NGO among medical specialties in Romania, called the Society of Neurology and Child Psychiatry and Adolescents - SNPCAR, and in the first days of March I founded in Bucharest at the National Council of Physical Education and Sports - CNEFS, the Romanian Federation of Sports for the Disabled - FRSH, of which I was president in the next interval. These organizations founded in 1990 are constantly operating, turning 30 years of activity in 2020. By founding SNPCAR, I gave up the title of NPI, replacing it with the „Society of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents”. In the years following the founding of SNPCAR, obstacles and opposition arose from colleagues and personalities in pediatrics, adult psychiatry, forensic medicine, genetics and neonatology, who did not accept the existence of the specialty of Child and Adolescent Neuro-Psychiatry, established by the WHO decision. Unfortunately, in Bucharest, Iași and Timișoara the finding from antiquity was forgotten: The child is not a younger adult. The UN Children's Rights Law, which stipulates the child's right to family, play, education, health and priority in case of disasters, were forgotten as well. In addition, colleagues within the SNPCAR emerged and wanted hegemony and command of our specialties. These attitudes created insecurity and led some colleagues to depend on pediatric or adult psychiatric wards, and some of the heads of the adult psychiatric network wanted to be the leaders of the „ward” and the SNPCAR Association. In these situations it was necessary to carry out activities to maintain SNPCAR's freedom.

FREEDOM is hard to conquer all over the world, so we are going to keep for ourselves and our descendants in our specialties what we have conquered and achieved in the 30 years of freedom.

Constantin Lupu

MD. PhD. , the founder of SNPCAR

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. SCOP:

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este o revistă care se bazează pe o politică de recenzie, prin intermediul căreia se evaluează articolele din domeniul prevenției, diagnosticului, tratamentului, managementului tulburărilor neurologice și psihiatrice ale copiilor și adolescenților, precum și psihoterapiei, terapiei de familie, geneticii moleculare corelate, a fiziopatologiei și epidemiologiei.

Revista se focalizează asupra nevoilor comunității actuale științifice și de cercetare și se angajează să publice articole originale, studii, revizui, rapoarte de caz de înaltă valoare și impact științific, care contribuie relevant în domeniu. Revista încurajează cercetările care utilizează metode de investigație moderne.

Revista publică următoarele tipuri de articole:

- **articole Originale / Lucrări (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Materiale și Metode, Rezultate, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse de finanțare)/Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – cercetări originale, studii cu valoare științifică crescută;
- **review-uri, Meta-Analize (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Discuții, Sumar, Recunoaștere (Surse finanțare) /Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – sinteza cercetării într-un domeniu dat, sinteza evidenței a diferitelor studii existente sau a rezultatelor unor studii existente.
- **prezentări/Rapoarte de caz (Pagina titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Prezentarea cazului, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse finanțare)/Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – studii mai scurte limitate la cazuri de pacienți;
- **anunțuri de Conferințe, Scrisoare către Editor, Recenzii Cărți** – secțiuni care apar în revistă din când în când.

2. GHID PENTRU AUTORI:

Autorii sunt rugați să citească cu atenție următoarele instrucțiuni și să le respecte când își pregătesc manuscrisul!

2.1. Reguli și cerințe generale

- Manuscrisele trebuie scrise în Română și Engleză. În Engleză un translator autorizat va edita profesional manuscrisul pentru a asigura o calitate înaltă a limbajului.
- Toate manuscrisele submise vor fi supuse unui proces de recenzie - originalitatea și calitatea fiind determinate de cel puțin 2-3 recenzori independenți și se intenționează ca decizia asupra publicării să fie efectuată în timp util după primirea unui manuscris submis.
- Manuscrisele trebuie trimise în două exemplare la Clinica de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți, Str. Corbului, nr. 7, cod 300239, Timișoara, România, menționând pe plic "Pentru Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România" și în format electronic (CD, DVD) sau pe e-mail: office@snpcar.ro, nussbaumlaura@yahoo.com, axiniacorches@yahoo.com.

2.2. Cerințe pentru formatul electronic al manuscrisului

Manuscrisul trebuie scris cu spațiu unic, folosindu-se modelul Revistei de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România.

Formatul preferat este MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

Times New Roman character de 12 pct, paragraf 0.5 cm pentru text și Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) sau Corel pentru figuri/diagrame și MS Excel pentru tabele. Imaginile trebuie să aibă o rezoluție de cel puțin 600 dpi. Figurile care conțin doar date imagistice și imaginile

sunt cel mai bine submise în format bitmap precum TIFF, JPEG sau PNG și rezoluția finală trebuie să fie minim 600 dpi.

Textul trebuie să fie într-un format pe o singură coloană și aspectul textului trebuie să fie cât mai simplu, concis posibil.

Paginile trebuie numerotate consecutiv și organizate în următoarele secțiuni:

Titlu, Rezumat și Cuvinte cheie, Text principal, Recunoaștere surse finanțare, Referințe, Tabele și Figuri.

a. Pagina de titlu

Pagina de Titlu trebuie să includă: (1) titlul articolului, scurt și descriptiv, scris clar atât în Engleză cât și în Română și trebuie să conțină tema articolului; (2) Numele și prenumele fiecărui autor; (3) Titlul și gradul academic al fiecărui autor; (4) Numele departamentului și a instituțiilor unde sunt afiliați autorii; (5) Adresa Instituției, număr de telefon / fax, e-mail-ul autorilor;

b. Rezumat și Cuvinte cheie

Rezumatul trebuie să fie prezentat pe o pagină separată, atât în Română cât și în Engleză, și să nu fie mai lung de 250 cuvinte.

Rezumatul trebuie structurat în secțiuni separate:

Introducere – contextul și fundalul studiului; **Metode** – cum a fost realizat studiul și testele statistice utilizate; **Rezultate** – descoperirile principale obținute; **Concluzii** – scurt sumar și implicații.

În abstract nu trebuie citate referințe. Abstractul trebuie să fie foarte clar și concis pentru că trebuie să aibă sens de sine stătător, adesea fiind prezentat separat.

Imediat după rezumat trebuie oferite cuvintele cheie – maxim 6.

c. Text Principal

Manuscrisul trebuie scris foarte clar și concis.

Textul trebuie structurat în următoarele secțiuni separate: **Introducere, Materiale și metode, Rezultate, Discuții și Concluzii**

d. Recunoaștere (Surse de finanțare) / Confirmare

Prin intermediul rubricii Recunoaștere/Confirmare includeți informații despre granturile primite, sursele de finanțare pentru pregătirea

manuscrisului, precedând referințele, într-o secțiune separată, pe o pagină separată.

Vă rugăm, confirmați de asemenea, pe cei care au contribuit la articol prin contribuții substanțiale la conceperea, proiectarea, achiziționarea, analiza de date, sau orice alta persoană care a fost implicată, pentru pregătirea manuscrisului, dar care nu întrunește criteriile de autor.

e. Referințe

Referințele trebuie să fie indicate prin numere consecutive, între paranteze drepte și trebuie să fie citate în ordinea consecutivă apariției lor în text.

Asigurați-vă că fiecare referință citată în text este prezentă în lista de referință (și invers).

Enumerați numele tuturor autorilor. Referințele vor cuprinde: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul, sursa (titlul revistei ar trebui să fie abreviat în conformitate cu "Index Medicus"), anul, numerele de volum și de pagină; articolul trebuie să conțină lucrări publicate recent.

Referințele cărților vor conține: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul cărții, editura, orașul în care a fost publicat, anul și pagina sau paginile referinței.

Referințele trebuie să fie introduse urmându-se modelul (Vancouver):

Exemple de modele de referințe pentru Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România:

Articol din revistă

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Ștefănescu R, Puiu M – Răspunsul la Medicamentele Antipsihotice Atipice Corelat cu Genotipul CYP2D6: Implicații Clinice și Perspective. Farmacia, 2014, 62 (6):1191-1201

Articol din reviste cu DOI

Slifka MK, Whitton JL. Implicații clinice ale dereglării producției citokinelor. Dig J Mol Med. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Articol din supliment de revistă

Nussbaum L, Nussbaum LM. Studiu prospectiv pe 10 ani asupra psihozelor cu debut în copilărie și adolescență. *Early Intervention in Psychiatry*,

2014, 8 Suppl 1 : 71.

Capitol de Carte sau Articol din Carte

Nussbaum L. Tulburări Psihotice la Copil și Adolescent. În: *Tratat de Psihiatrie Developmentală a Copilului și Adolescentului*, Artpress,

Timișoara, 2008, p. 334 – 375.

Carte

Nussbaum L., Nussbaum LM. *Managementul Psihozelor la Copil și Adolescent*. Artpress, Timișoara, 2012.

f. Tabele și Figuri

Tabelele și figurile trebuie să fie afișate, pe pagini separate, una per foaie, la sfârșitul manuscrisului.

Figurile trebuie să fie numerotate și menționate în text, în ordinea în care apar, folosind cifre arabe, iar pentru tabele trebuie folosite numerele romane. Titlurile descriptive și legendele ilustrațiilor trebuie să permită o înțelegere deplină a semnificației lor. Marcați poziția corespunzătoare unei figuri / tabel în text.

3. ACORDUL PUBLICĂRII ȘI DREPTURILE DE AUTOR

Depunerea unui articol presupune că lucrarea descrisă nu a fost publicată anterior, exceptând

abstractul, că nu este luată în considerare pentru publicare în altă parte și că publicarea a fost aprobată de către toți autorii.

Autorii trebuie să prezinte numai datele care au fost obținute prin experimentele umane sau animale efectuate într-un mod corespunzător din punct de vedere etic, urmând indicațiile existente.

Politica noastră se bazează pe legislația română privind protecția datelor și drepturile pacientului și tradițiile eticii medicale: obținerea consimțământului informat, cu respectarea confidențialității.

Politica Accesului Deschis

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România oferă acces liber imediat la conținutul său pe principiul că oferindu-se cercetarea în mod liber, la dispoziția publicului, se susține un inter-schimb global mai amplu de cunoștințe.

4. VĂ RUGĂM SĂ COMPLETAȚI ÎN MODELUL FORMAT WORD AL REVISTEI DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA!

*

**

1. AIMS AND SCOPE

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is a peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis, treatment, management of neurologic and psychiatric disorders in children and adolescents, as well as psychotherapy, family therapy, related molecular genetics, pathophysiology and epidemiology.

The journal is focused on the needs of the actual scientific and research community and is committed to publishing original articles, studies, reviews, case reports of high scientific value and impact, with relevant contribution in the domain. The journal encourages researches that utilize modern investigation methods.

The journal publishes the following types of articles:

- **Original Articles/Papers (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – original research, studies of high scientific value;
- **Reviews, Meta-Analyses (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Discussion, Summary, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – research syntheses in a given area, evidence synthesis of different existing studies or of already existing study results;
- **Case Reports (Title Page, Abstract, Key words, Introduction/ Background, Case Presentation, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – shorter, report-limited studies of patient cases;

- **Conference Announcements, Letters to the Editor, Book Reviews** – sections that appear in the journal from time to time.

2. GUIDELINES FOR AUTHORS

The authors are requested to read the following instructions carefully and to respect them when preparing their manuscript!

2.1. General Requirements and Rules

- Manuscripts should be written in Romanian and English. An English authorized translator will edit the manuscript professionally to make sure the language is of high quality
- All manuscripts submitted are subject to peer-review – originality and quality being determined by at least 2-3 independent reviewers and it is intended that decisions on publication will be made in a timely manner after the receipt of a submitted manuscript
- The manuscripts must be sent in two copies to the Clinic of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, 7 Corbului Street, 300239, Timișoara, Romania, mentioning on the envelope “For the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry” and in electronic format (CD, DVD) or by e-mail: office@snpicar.ro and axiniacorches@yahoo.com

2.2. Electronic and Format Requirements of the Manuscript

The manuscript should be typed, single-spaced, using the template of **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry**.

The preferred format software is MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

– Times New Roman 12 pts, paragraph indent 0.5 cm for the text and Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) or Corel for the figures /diagrams and MS Excel for the charts. Images should have a resolution of at least 600 dpi. Figures that contain only photographic data and the images are best submitted in a bitmap format such as TIFF, JPEG or PNG and their final resolution should be a minimum of 600 dpi.

The text should be in single-column format and the layout of the text should be kept as simple as possible.

The pages should be numbered consecutively and

organized into the following sections: **Title, Abstract and Key words, Main text, Acknowledgments, References, Tables and Figures.**

a. Title Page

The title page should include: (1) the title of the article, short and descriptive, written clearly both in English and Romanian and should contain the topic of the article; (2) First name and last name of each author; (3) Position title and academic degree of each author;

(4) Names of departments and institutions where the authors are affiliated; (5) Institutional postal address, phone / fax numbers, e-mail of the authors;

b. Abstract and Key words

The abstract should be presented on a separate sheet of paper, both in Romanian and English and should not be longer than 250 words.

The abstract must be structured into separate sections: **Introduction** – the context and background of the study; **Methods** – how the study was performed and statistical test used; **Results** – the main findings obtained; **Conclusions** – brief summary and implications.

No references should be cited in the abstract. The abstract must be very clear and concise because it must be able to stand-alone, often being presented separately.

Immediately after the abstract, key words – max. 6 should be provided.

c. Main Text

The manuscript should be written clearly and concisely.

The text should be structured into the following separate sections: **Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusions.**

d. Acknowledgments

Place acknowledgments, including information on grants received, on the sources of funding for the manuscript preparation before the references, in a separate section, on a separate page.

Please, also acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition, analysis of data, or anyone who was involved for the manuscript preparation, but who does not meet the criteria for authorship.

e. References

References should be indicated by consecutive numbers in square brackets and should be cited in consecutive order of their appearance in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa).

List the names of all the authors. The References will contain: the surname and the initials of the name of the authors, the title, source (Journal names should be abbreviated according to "Index Medicus"), year, volume and page numbers; the paper should contain recently published papers. The References of books will contain: the surname and initials of the name of the authors, the title of the book, the publishing house, the city where it was published, the year and the page or the pages of the reference

The references should be typed in the following (Vancouver) style:

Examples of the **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry** reference style:

Article within a journal

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Stefanescu R, Puiu M - The Response to Atypical Antipsychotic Drugs in Correlation with the CYP2D6 Genotype: Clinical Implications and Perspectives. *Farmacia*, 2014, 62 (6):1191-1201

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical Implications of Dysregulated Cytokine Production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Article within a journal supplement

Nussbaum L, Nussbaum LM. A 10 Year Prospective Study on Childhood Onset Psychoses. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8 Suppl 1 : 71.

Book Chapter or an article within a book

Nussbaum L. Child and Adolescent Psychotic Disorders. In: *Treatise Of Developmental Child and Adolescent Psychiatry*, Artpress, Timisoara, 2008, p. 334 – 375.

Complete book authored

Nussbaum L., Nussbaum LM. *The Management of Child and Adolescent Psychoses*. Artpress, Timisoara, 2012.

f. Tables and Figures

Tables and Figures must be typed, on separate pages, one per sheet, at the end of the manuscript.

The Figures must be numbered and mentioned in the text, in the order they appear, using Arabic numbers and Roman numbers must be used for the Tables. The descriptive titles and legends of the illustrations must allow a full understanding of their significance. Mark the appropriate position of a figure/ table in the text.

3. PUBLICATION AGREEMENT AND COPYRIGHT NOTICE

Submission of an article implies that the work described has not been published previously, except in the form of an abstract, that it is not under consideration for publication elsewhere and that its publication is approved by all authors. The authors should submit only data that have arisen from human or animal experimentation carried out in an ethically proper way by following the existing guidelines.

Our policy is based on Romanian Data Protection Law, patient's rights law and the traditions of medical ethics: obtaining the informed consent, respecting confidentiality.

Open Access Policy

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public, supports a greater global exchange of knowledge.

4. PLEASE COMPLETE THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY WORD TEMPLATE!



FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP



**SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A
COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA**

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

NUME (LITERE DE TIPAR) _____

PRENUME _____

DOMICILIU (ADRESĂ FIXĂ) _____

COD CU 6 CIFRE _____

LOCALITATE _____

REZIDENT SPECIALITATEA _____

PERIOADA DE REZIDENȚIAT _____

MEDIC SPECIALIST / PRIMAR _____

PROFESIUNI ASOCIATE _____

ACREDITARE PROFESIONALĂ _____

FUNCȚIE UNIVERSITARĂ _____

GRAD ȘTIINȚIFIC _____

TELEFON _____

FAX _____

E-MAIL _____

Doresc să devin membru al SNPCAR și mă angajez să respect prevederile statutului Societății.

Taxa de înscriere este 10 EURO la cursul BNR al zilei în care se face plata.

** Datele furnizate vor fi tratate confidențial în conformitate cu Prevederile Regulamentului nr. 679/2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor).*

Data

Semnătura.....

SE DEPUNE LA SECRETARIATUL SNPCAR:

STR. CORBULUI NR. 7, COD 300239 - TIMIȘOARA

Rugăm să anunțați orice schimbare de domiciliu pentru evidența corectă a membrilor SNPCAR.

