

# REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

## ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

EDITATĂ SUB EGIDA ACADEMIEI DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN ROMÂNIA  
EDITATĂ SUB EGIDA SOCIETĂȚII DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A  
COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

EDITED UNDER THE AEGIS OF ROMANIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCE

EDITED UNDER THE AEGIS OF ROMANIAN SOCIETY OF CHILD AND  
ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY



VOL. 28 NR. 2 / Iunie 2022

VOL. 28 NO. 2 / June 2022

**NEUROLOGIE** NEUROLOGY  
**NEUROGENETICĂ** NEUROGENETICS  
**EPILEPTOLOGIE** EPILEPTOLOGY  
**NEURORADIOLOGIE** NEURORADIOLOGY  
**NEUROIMAGISTICĂ** NEUROIMAGING  
**RECUPERARE - REABILITARE**  
RECOVERY - REHABILITATION

**PSIHIATRIE** PSYCHIATRY  
**PSIHOLOGIE MEDICALĂ**  
MEDICAL PSYCHOLOGY  
**SĂNĂTATE MINTALĂ** MENTAL HEALTH  
**PSIHOTERAPIE** PSYCHOTHERAPY  
**PSIHOSOCIOLOGIE**  
PSYCHOSOCIOLOGY



[www.snpcar.ro](http://www.snpcar.ro)

2022  
vol. 28, nr. 2

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, Timisoara - 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, Timisoara, 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 Timisoara

**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

**Foșoreanu Voica** - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF Târgu Mureș /  
Prof. PhD, Pediatric Neurology, UMF Targu Mures

**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” Timisoara

#### 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  Ágnes** - 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, Timisoara

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

**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 Timisoara, 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 anonimului 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

**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, Neuroimagingistics, 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

### INDEXARE



### ABSTRACTING & INDEXING



#### 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](http://www.snpcar.ro)  
e-mail: [nussbaumlaura@yahoo.com](mailto:nussbaumlaura@yahoo.com) [axiniacorches@yahoo.com](mailto: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.

#### Correspondence Address:

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

---

Distrofia musculară Duchenne: protocol clinic național.....	5
Duchenne muscular dystrophy: national clinical protocol .....	12
Svetlana Hadjiu, Victoria Sacară, Ina Palii, Svetlana Sciuca, Doina Secu, Iulea Rodoman, Cornelia Călcâi, Ninel Revenco	
Semne neurologice evocatoare în tulburările congenitale ale glicozilării.....	21
Neurological evocative signs in congenital disorders of glycosylation.....	26
Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Svetlana Hadjiu, Natalia Ușurelu	

### STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

---

Polimorfism clinic și citogenetic în sindromul Klinefelter.....	35
Clinical and cytogenetic polymorphism in Klinefelter syndrome.....	39
Stela Racoviță	
Aspecte practice ale metodei Floortime în activitatea cu copilul cu dizabilitate intelectuală.....	43
Practical aspects of the Floortime method in children with intellectual disability occupations.....	50
Irina Petrașcu, Ecaterina Gîncotă	
Reabilitarea pediatrică și serviciul de Intervenție Timpurie în copilărie în Moldova - experiențe, realități și rezultate .....	57
Pediatric Rehabilitation and Early Intervention services in Moldova - experiences, realities and results .....	64
Ecaterina Gîncotă, Tatiana Cucu	

### PREZENTARE DE CAZ / CASE REPORT

---

Particularități clinico-paraclinice ale accidentului vascular ischemic spinal .....	71
Clinical and paraclinical features of spinal cord stroke in children .....	74
Irina Istratuc, Cornelia Calcii, Ana Antohi, Lucia Pîrțu, Maria Moldovanu, Ina Palii, Svetlana Hadjiu	

Siringomielia: Implicații clinice și imagistice .....	79
Syringomyelia: Clinical And Imagistic Implications .....	82
Andrei-Lucian Zaharia, Eva-Maria Elkan, Claudiu Elisei Tănase, Ana-Maria Paduraru, Mihaela Lungu	

## **NECROLOG / OBITUARY**

---

In Memoriam Doctor Ana Murguleț .....	85
In Memoriam MD. PhD. Ana Murguleț.....	85

## **INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI**

---

Redacția

87

## **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

---

Editorial Board

89

## **FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR**

## **REGISTRATION FORM IN RSCANP**

---

93

## Distrofia musculară Duchenne: protocol clinic național

## Duchenne muscular dystrophy: national clinical protocol

Svetlana Hadjiu <sup>1,2</sup>, Victoria Sacară <sup>2</sup>, Ina Palii <sup>1,2</sup>, Svetlana Sciuca <sup>1,2</sup>, Doina Secu <sup>2</sup>, Iulea Rodoman <sup>1,2</sup>, Cornelia Călcâi <sup>1,2</sup>, Ninel Revenco <sup>1,2</sup>

### REZUMAT.

**Introducere.** Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o patologie inclusă în lista bolilor rare Orphanet și prezintă o incidență care variază în Europa de la aproximativ 1 din 5 000 la 1 din 10 000 nou-născuți vii de sex masculin. **Obiective.** Sumarizarea rezultatelor pe marginea Protocolului Clinic Național din RM. **Materiale și metode.** Protocolul Clinic Național a fost elaborat în baza rezumării a 36 de surse bibliografice prelevate din bazele de date online Medline, PubMed. **Rezultate.** Au fost rezumate definițiile și clasificarea bolii, informația epidemiologică, nivelul de asistență medicală primară, secundară, terțiară, algoritmi de conduită (algoritm general de îngrijire completă a persoanelor cu DMD, metodele, tehnicile și a procedurile de îngrijire), particularitățile examenului fizic și paraclinic, algoritmi managementului neuro-musculo-scheletal, a osteoporozei, endocrin, pulmonar, cardiac, nutrițional, gastrointestinal, îngrijiri ortopedice și chirurgicale, reabilitării, pregătirii pentru proceduri chirurgicale, totodată și abordarea diagnosticului diferențial, criteriile de spitalizare și tratament, asistența paliativă, și altele. **Concluzii:** Acest protocol va permite sporirea depistării precoce și recunoașterea cazurilor de DMD printre copii (caz suspect, probabil, confirmat), îmbunătățirea calității asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu această boală, ameliorarea calității examinării, tratamentului și supravegherii acestor copii (caz confirmat), reducerea ratei de complicații și letalitate, îmbunătățirea măsurilor de profilaxie a bolii prin testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru DMD.

**Cuvinte-cheie:** Distrofie musculară Duchenne, copil

### SUMMARY.

**Introduction.** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a pathology included in the list of rare Orphanet diseases and has an incidence that varies in Europe from about 1 in 5,000 to 1 in 10,000 live males. **Objectives.** Summary of results on the National Clinical Protocol of the Republic of Moldova. **Material and methods.** The National Clinical Protocol was developed based on the summary of 36 bibliographic sources taken from the online databases Medline, PubMed. **Results.** The definitions and classification of the disease, epidemiological information, level of primary, secondary, tertiary health care, conduct algorithms (general algorithm for complete care of people with DMD, methods, techniques and procedures of care), particularity of physical and paraclinical examination were summarized, algorithms for neuro-musculoskeletal management, osteoporosis, endocrine, pulmonary, cardiac, nutritional, gastrointestinal, orthopedic and surgical care, rehabilitation, preparation for surgical procedures, as well as the approach of differential diagnosis, hospitalization and treatment criteria, palliative care, and others. **Conclusions:** This protocol will increase the early detection and recognition of cases of DMD among children (suspected case, probably confirmed), improve the quality of care, clinical and paraclinical examination of children with this disease, improve the quality of examination, treatment and supervision of these children (confirmed case), reduction of complication and lethality rate, improvement of disease prevention measures by prenatal testing and counseling of families at high risk for DMD.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, child

### INTRODUCERE

Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o patologie inclusă în lista bolilor rare Orphanet și prezintă o incidență care variază în Europa de la aproximativ 1 din 5 000 la 1 din 10 000 nou-născuți vii de sex masculin. Distrofia musculară Duchenne/Becker (OMIM – 310200) este o maladie ereditară

rară cu transmitere autozomal recesivă, X-linkată, cauzată de o deficiență genetică a proteinei distrofină. Se caracterizează prin deteriorarea progresivă a mușchilor proximali urmată de apariția complicațiile multisistemice - cardiace, ortopedice, respiratorii etc. Conform Registrului Național al bolilor neuromusculare frecvent întâlnite și Biobancii ADN

---

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

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

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

### Adresa de corespondență:

Hadjiu Svetlana, svetlana.hadjiu@usmf.md

---

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

<sup>2</sup> IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

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

### Corresponding Author:

Hadjiu Svetlana, svetlana.hadjiu@usmf.md

a pacienților cu aceste boli în populația din Republica Moldova frecvența miodistrofiei Duchenne/Becker este 9,13 la 100.000 persoane care corespunde datelor Orphanet. Algoritmii general de îngrijire completă a persoanelor cu DMD include în sine lucru multidisciplinar în comun cu specialiști: genetician, neurolog, reabilitolog, pulmonolog, cardiolog, endocrinolog, gastrolog, ortoped, psiholog și alții la necesitate. Tratamentul pacienților cu DMD este discutabil și se bazează pe ghidurile internaționale existente.

### OBIECTIVELE LUCRĂRII

Sumarizarea rezultatelor pe marginea Protocolului Clinic Național din RM.

### MATERIALE ȘI METODE

Protocolul Clinic Național a fost elaborat în baza rezumării a 36 de surse bibliografice prelevate din bazele de date online Medline, PubMed. Protocolul a fost aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății din 23.02.2022, proces verbal nr. 2 și prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova cu nr. 418 din 05.05.2022 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Distrofia musculară Duchenne”. Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MSRM), constituit din specialiști geneticieni, specialiști din Clinica de Pediatrie din cadrul IMSP Institutului Mamei și Copilului (Clinica Neurologie, Cardiologie, Pulmonologie), specialiști din Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul Clinic Național (PCN) este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind distrofia musculară Duchenne (DMD), cu elucidarea particularităților regionale de management al patologiei la diverse etape de acordare a asistenței medicale. Acest protocol va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

### CONȚINUTUL PROTOCOLULUI CLINIC NAȚIONAL DIN RM „DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE”.

Au fost rezumate definițiile și clasificarea bolii, informația epidemiologică, nivelul de asistență

medicală primară, secundară, terțiară, algoritmii de conduită (algoritmii general de îngrijirea completă a persoanelor cu DMD, metodele, tehnicile și a procedurile de îngrijire), particularitățile examenului fizic și paraclinic, algoritmii managementului neuro-musculo-scheletal, a osteoporozei, endocrin, pulmonar, cardiac, nutrițional, gastrointestinal, îngrijirii ortopedice și chirurgicale, reabilitării, pregătirii pentru proceduri chirurgicale, totodată și abordarea diagnosticului diferențial, criteriile de spitalizare și tratament, asistența paliativă și altele.

### OBIECTIVELE PROTOCOLULUI

1. A spori depistarea precoce și recunoașterea cazurilor de DMD printre copii (caz suspect, probabil, confirmat).

2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DMD (caz suspect, probabil, confirmat).

3. A spori calitatea examinării, tratamentul și supravegherii copiilor cu DMD (caz confirmat).

4. A reduce rata de complicații și letalitatea la copiii cu DMD (caz confirmat).

5. A ameliora măsurile de profilaxie a DMD prin testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru DMD.

### DEFINIȚIILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

*Distrofia musculară Duchenne/Becker* (OMIM – 310200) este o maladie ereditară rară cu transmitere autozomal recesivă, X-linkată, cauzată de o deficiență genetică a proteinei distrofina. Se caracterizează prin deteriorarea progresivă a mușchilor proximali și este urmată de apariția complicațiilor multisistemice - cardiace, ortopedice, respiratorii și altele [1], care implică peste 150 de studii raportate, a fost efectuată frecvența populației a diferitelor boli neuromusculare moștenite. Sunt prezentate date pentru formele comune de distrofie musculară (Duchenne, Becker, facioscapulohumeral, centura membrelor [2]).

*Secvențierea ADN-ului* este o metodă ce permite determinarea secvenței nucleotidice a unei molecule de ADN, stabilirea structurii genei, secvența de aminoacizi a proteinei codificată de genă precum și determinarea tipului de mutație.

*Fenotipul* este un ansamblu de caractere sau trăsături ale unui organism: de exemplu morfologia,



proprietățile biochimice sau fiziologice, dezvoltarea, comportamentul. Fenotipurile rezultă din exprimarea genelor organismului (factorii genetici) și din influența factorilor ambientali (factori epigenetici), dar și din posibila interacțiune a acestor două elemente.

**Amniocenteza** reprezintă o procedură prin care se realizează prelevarea unei probe de lichid amniotic în săptămânile 15-17 de gestație prin intermediul puncției abdominale efectuate în scopul diagnosticului prenatal.

**Gena** este un segment de ADN cu secvență particulară de nucleotide care determină transmiterea și manifestarea unor caractere ereditare.

**Reacția de polimerizare în lanț (PCR)** reprezintă

o metodă de amplificare enzimatică in vitro a unei anumite secvențe de ADN.

**Genotipul** reprezintă constituția ereditară a unui organism reprezentată de totalitatea fondului de gene prezent în genomul său.

**Partea generală** cuprinde recomandările pentru instituțiile de asistență medicală primară, asistență medicală specializată de ambulator și asistență medicală spitalicească în funcțiile de stadiile bolii, metode de diagnostic și tratamente recomandate.

**Algoritmii de conduită** conțin date despre îngrijirea completă a persoanelor cu DMD (tabelul I), la fel și algoritmul diagnosticului pozitiv, celui prenatal, testarea purtătorilor, etc.

Tabelul I. Algoritmii general de îngrijire completă a persoanelor cu DMD [7]

	Stadiul 1: La diagnostic	Stadiul 2: Ambulator timpuriu	Stadiul 3: Ambulator târziu	Stadiul 4: Non-ambulator timpuriu	Stadiul 5: Non-ambulator târziu
<b>Management neuromuscular</b>	Orientarea echipei multidisciplinare, recomandarea de noi terapii, oferirea de suport, instruire și consiliere genetică pentru pacient și familie				
	Se asigură că schema de imunizare este la zi	Se evaluează funcția, forța și raza de mișcare cel puțin o dată la 6 luni pentru a defini stadiul bolii			
	Se discută utilizarea glucocorticoizilor	Se inițiază și se gestionează utilizarea glucocorticoizilor			
	Femeile purtătoare trebuie trimise la cardiolog				Se asigură coordonarea îngrijirilor de la sfârșitul vieții
<b>Management reabilitare</b>	Se asigură evaluări multidisciplinare complete, inclusiv evaluări standardizate, cel puțin o dată la 6 luni				
	Se asigură tratament direct de către fizioterapeut, ergoterapeut și logoped, în funcție de evaluări și personalizat pentru pacient				
	Se oferă asistență pentru prevenirea retracțiilor sau deformărilor, a efortului exagerat și căderilor; se promovează conservarea energiei și efectuarea de exerciții sau activități corespunzătoare; se asigură orteze, echipamente și suport pentru învățare	Se continuă toate măsurile anterioare; se asigură dispozitive pentru mobilitate, scaune, dispozitive de susținere în ortostatism și tehnologie de asistență; se asigură asistență pentru prevenirea sau managementul durerii și fracturilor; se susține finanțarea, accesul, participarea și auto-realizarea la vârsta adultă			
<b>Management endocrin</b>	Se măsoară înălțimea în ortostatism la fiecare 6 luni				
	Se evaluează creșterea non-ortostatism la fiecare 6 luni				
		Se evaluează statusul pubertar o dată la 6 luni după vârsta de 9 ani			
	Se oferă instrucțiuni familiei referitor la tratamentul cu glucocorticoizi				
<b>Management gastrointestinal și de nutriție</b>	Se va include o evaluare la nutriționistul dietetician la fiecare dintre vizitele clinice (o dată la 6 luni); se inițiază strategii de prevenire a obezității; se monitorizează statusul supraponderal și subponderal; în special în timpul perioadelor critice de tranziție				
	Se asigură evaluarea anuală a valorilor 25-hidroxivitaminei D și a aportului de calciu				
		Se evaluează problemele de deglutiție, constipație, boala de reflux gastro-esofagian și gastroparezele o dată la 6 luni			
			Se inițiază discuția anuală privind sonda gastrică ca parte a îngrijirilor uzuale		

	<b>Stadiul 1: La diagnostic</b>	<b>Stadiul 2: Ambulator timpuriu</b>	<b>Stadiul 3: Ambulator târziu</b>	<b>Stadiul 4: Non-ambulator timpuriu</b>	<b>Stadiul 5: Non-ambulator târziu</b>
<b>Management respirator</b>		Se asigură evaluarea prin spirometrie și studiul somnului în funcție de necesități (risc redus de probleme)		Se evaluează funcția respiratorie cel puțin o dată la 6 luni	
		Se asigură că imunizările sunt la zi: vaccinul antipneumococic și vaccinul anual antigripal inactivat			
				Se inițiază recrutarea volumului pulmonar	
					Se inițiază tusea asistată și ventilația nocturnă
<b>Management cardiac</b>	Consult la cardiolog, evaluare la electrocardiogramă și ecocardiogramă* sau RMN cardiac†	Se evaluează anual funcția cardiacă; se inițiază tratament cu inhibitori ACE sau cu blocați ai receptorilor angiotensinei până la vârsta de 10 ani	Funcția cardiacă se evaluează cel puțin anual, mai des în prezența simptomatologiei sau a anomaliilor la evaluările imagistice; se vor monitoriza anomaliile de ritm		
			Se utilizează intervențiile standard în insuficiența cardiacă o dată cu deteriorarea funcției		
<b>Managementul sănătății osoase</b>		Se evaluează prin radiografie de coloană vertebrală, profil (pacienții în tratament cu glucocorticoizi o dată la 1-2 ani, pacienții fără tratament cu glucocorticoizi o dată la 2-3 ani)			
		Se face trimitere la ortoped la primul semn de fractură (fractură vertebrală Genant gradul 1 sau superior sau la prima fractură de os lung)			
<b>Management ortopedic</b>	Se evaluează raza de mișcare cel puțin o dată la 6 luni				
		Se monitorizează scolioza anual		Se monitorizează scolioza o dată la 6 luni	
	Trimitere pentru chirurgie ortopedică dacă este necesar (rareori)	Trimitere pentru chirurgia piciorului și la nivelul tendonului lui Achille pentru îmbunătățirea mersului în anumite situații		Se vor lua în considerare intervenții la nivelul piciorului pentru poziționarea în scaunul cu rotile; se inițiază intervenții prin fuziune spinală posterioară în situații definite	
<b>Management psihosocial</b>	Se evaluează sănătatea mintală a pacientului și familiei la fiecare vizită clinică și se asigură suport continuu				
	Se asigură evaluări/intervenții neuropsihologice pentru probleme de învățare, emoționale și comportamentale				
		Se evaluează nevoile educaționale și resursele disponibile (program educațional individualizat, planul 504); se evaluează nevoile de sprijin profesional pentru adulți			
	Se promovează independența și dezvoltarea socială corespunzătoare vârstei				
<b>Tranziții</b>	Se angajează discuții optimiste despre viitor, având speranță de viață și la maturitate	Se încurajează stabilirea de obiective și speranțe viitoare ca adult; se evaluează gradul de pregătire pentru tranziție (până la vârsta de 12 ani)	Inițiază planificarea tranziției în ceea ce privește asistența medicală, educația, angajarea și viața adultă (până la vârsta de 13-14 ani); monitorizarea progresului cel puțin o dată pe an; se solicită suportul coordonatorului îngrijirilor sau al asistentul social pentru îndrumare și monitorizare		

Urmează descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor în DMD - cu următorul conținut: clasificare (tabelul II), factorii de risc (tabelul III),

anamneza (tabelul IV), acuzele pacientului (tabelul V), examenul fizic (tabelul VI), investigațiile paraclinice (tabelul VII), și molecular genetice (figura 1).

Tabelul II. Clasificarea DMD

Clasificarea pacienților cu DMD [8]
<p><b>1. Conform fenotipului:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distrofia musculară Duchenne – formă severă cu debut la vârsta de 2-5 ani și progresarea malignă cu pareză flască progresivă sau prin paralizia progresivă a diferitor grupe musculare, contracția musculară, imobilitatea.</li> <li>- Distrofia musculară Becker – formă mai benignă cu demarare mai tardivă, progresarea lentă a simptomelor de miopatie și menținerea capacității de a se deplasa singuri până la 12-15 ani, în pofida depistării disfuncției genei distrofinei.</li> </ul> <p><b>2. Conform fazei bolii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faza presimptomatică – majoritatea băieților cu DMD nu sunt diagnosticați în perioada presimptomatică, decât dacă există cazuri în familie sau se efectuează analize de sânge pentru alte motive. Simptomele de mers întârziat sau vorbit întârziat sunt prezente, dar de obicei sunt subtile și, în majoritatea cazurilor, trec neobservate sau nu sunt recunoscute în acest stadiu.</li> <li>- Faza ambulatorie timpurie – băieții arată semnele ce sunt considerate de regulă semnele clasice ale DMD – manevra Gowers, mersul legănat sau mersul pe vârfuri. Ei pot încă să urce scările, dar de obicei aduc al doilea picior lângă primul în loc să meargă picior după picior.</li> <li>- Faza ambulatorie târzie – mersul devine din ce în ce mai dificil și apar mai multe probleme la urcatul scârilor și la ridicatul de jos.</li> <li>- Faza non-ambulatorie timpurie – copilul devine dependent de cărucior, capabil să își mențină singur postura, poate să apară scolioza.</li> <li>- Faza non-ambulatorie târzie – menținerea funcției membrilor superioare și a unei posturi corecte este din ce în ce mai dificilă și devine mai probabilă apariția complicațiilor.</li> </ul> <p><b>3. Conform testării molecular-genetice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deleții ale unuia sau mai multor exoni la nivelul genei distrofinei (gena DMD) ~ 65% din cazuri;</li> <li>- duplicațiile în gena DMD (7-10% din cazuri);</li> <li>- mutații nonsens, inclusiv inserții, missense și nonsens (~ 25% din cazuri, cu 10-15% implicând mutații nonsens).</li> </ul>

Tabelul III. Factorii de risc

Factorii de risc pentru DMD
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Familiile cu cel puțin un copil diagnosticat cu DMD și/sau rude afectate de gen masculin din generația I-II.</li> <li>- Femeile-purtătoare de gena DMD afectată.</li> <li>- Contact cu factorii teratogeni în perioadă preconcepțională.</li> <li>- Notă: 20-35% cazurilor de DMD sunt sporadice.</li> </ul>

Tabelul IV. Anamneza

Repere importante în colectarea anamnezelor
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colectarea anamnezei are ca scop evidențierea factorilor asociați cu prezența familială a patologiilor genetice: diagnosticul de „miodistrofie progresivă” stabilit la rudele de sex masculin din partea mamei sau o boală neuromusculară nespecificată, prezența în familia de purtătoare de femei ale genei patologice;</li> <li>- Expunerea mamei la factori teratogeni în perioadă preconcepțională: infecție HIV, TORCH, expunerea la toxine, medicamente, droguri;</li> <li>- Sex masculin la pacient și niveluri ridicate de ALT, AST, CK;</li> <li>- Debutul manifestărilor clinice: în vârsta 3-5 ani (forma Duchenne), sau mai târziu 8-10 ani (forma Becker);</li> <li>- Dezvoltarea motricității și limbajului;</li> <li>- Vârsta de plasare în scaunul cu rotile;</li> <li>- Detalii despre terapia cu glucocorticoizi sau alte medicamente.</li> </ul>

Tabelul V. Acuzele copilului cu DMD

Motorii	Non-motorii
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mers anormal;</li> <li>- Pseudohipertrofia gambelor;</li> <li>- Incapacitate de a sări;</li> <li>- Rezistență scăzută;</li> <li>- Control slab asupra capului atunci când este ridicat;</li> <li>- Dificultăți la urcatul scârilor;</li> <li>- Platfus;</li> <li>- Căderi frecvente sau neîndemânare;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Semnul Gowers la ridicarea de jos;</li> <li>- Retard motor global;</li> <li>- Hipotonie;</li> <li>- Incapacitatea de a ține pasul cu colegii;</li> <li>- Pierderea abilităților motorii;</li> <li>- Dureri musculare sau crampe;</li> <li>- Mers pe vârfuri;</li> <li>- Dificultăți la alergat sau cățărat.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Probleme comportamentale;</li> <li>- Retard cognitiv;</li> <li>- Deficit de dezvoltare sau creștere nesatisfăcătoare în greutate;</li> <li>- Probleme de învățare și atenție;</li> <li>- Retard de limbaj sau dificultăți de articulare;</li> <li>- Dezvoltarea complicațiilor cardiologice ale bolii;</li> <li>- Dezvoltarea complicațiilor ortopedice ale bolii;</li> <li>- Dezvoltarea complicațiilor respiratorii ale bolii.</li> </ul>

**Tabelul VI. Examenului fizic în DMD [9]**

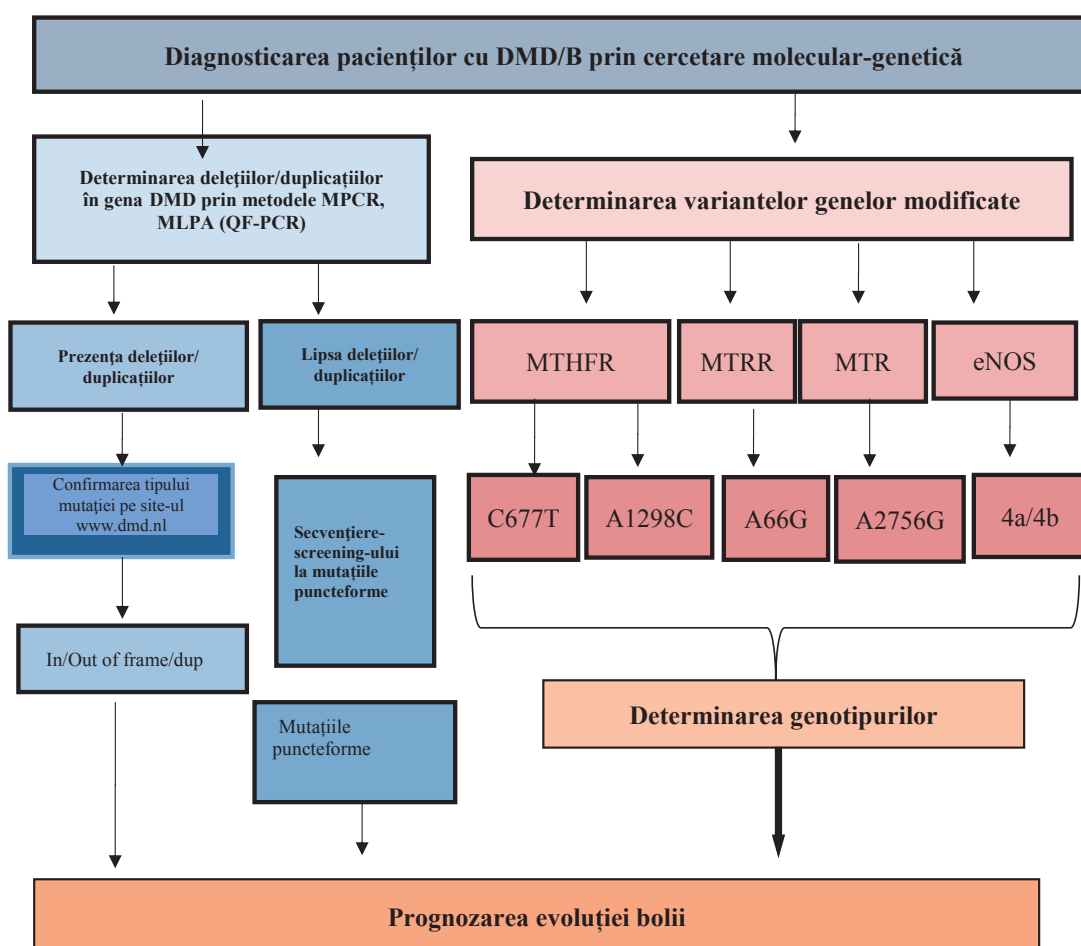
- Starea sistemului neuromuscular – se evaluează cu scalele și teste standardizate;
- Tonusul și forța musculară: tipul proximal de atrofie și pareză musculară, slăbiciunea musculară a pelvisului și extremităților superioare;
- Reflexele de tendon: scăderea sau pierderea reflexelor de tendon;
- Mers: dificultatea progresivă, mers legănat, sau pe vârfurile degetelor, cu căderi;
- Examinarea vizuală a mușchilor: pseudo-hipertrofie a mușchiului gambei și a mm. deltoizi;
- Manevra Gowers;
- Sistemul osteoarticular: contracturi ale articulațiilor mari, lordoză lombară, scolioză, deformarea toracelui și picioarelor;
- Tulburări neurocomportamentale (ADHD, manifestări autiste, tulburări obsesiv-compulsive);
- Dereglări non-progresive ale funcțiilor cognitive (deficite ale memoriei verbale pe termen scurt, dislexie, tulburări specifice de învățământ);
- Tulburări emoționale (depresie, anxietate).

**Tabelul VII. Investigațiile paraclinice [9]**

- Biochimia sângelui;
- O creștere a nivelului de CK total – este un semn preclinic obligatoriu, precoce;
- Niveluri crescute de transaminaze: ALT, AST;
- Creșterea nivelului LDH nu este un semn obligatoriu;
- Ionograma;
- CK-MB.

**Investigațiile instrumentale**

- Ecografie musculară – semne de degenerare musculară: înlocuirea țesutului muscular cu grăsime sau țesut fibros;
- Electromiografie – modificări ale mușchilor primari, tip miopatic de EMG: numeroase potențiale cu punct scurt;
- Ecocardiografie – pot fi detectate semne de cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă;
- Radiografia toracelui – în asocierea semnelor catarale respiratorii, reducerii SpO<sub>2</sub>, infecții respiratorii;
- CT pulmonar – în complicații infecțioase pulmonare, insuficiență respiratorie progresivă, tulburări ale funcției respiratorii, sindrom de aspirație în căile respiratorii;
- USG organelor abdominale – hepatomegalie;
- RMN muscular – atrofia musculară.

**Figura 1. Investigații molecular-genetice.**

**Diagnosticarea pacienților cu DMD/B prin cercetare molecular-genetică.**  
**Strategia diagnosticării constă în testarea genei distrofinei și a locilor polimorfi ai genelor modificatoare și prognostarea evoluției bolii [6]**

**Tabelul VIII. Stabilirea diagnosticului pozitiv [10, 11].**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenotipul clinic al distrofiei Duchenne sau Becker, caracteristicile semnelor și simptomelor (de exemplu slăbiciunea musculară proximală, mersul legănat, manevra Gowers și dificultatea progresivă în mers);</li> <li>- Nivelul seric al creatinkinazei majorat;</li> <li>- Testarea genetică care confirmă o mutație a genei distrofinei (necesară pentru includerea în studiul clinice);</li> <li>- Pentru excluderea altor patologii neuromusculare: electromiografia și spectroscopia de rezonanță magnetică (sau alte metode);</li> <li>- Biopsia musculară pentru a defini diagnosticul este recomandată fără a avea caracter obligatoriu.</li> </ul>
---

**Tabelul IX. Diagnosticul diferențial al Distrofiei Musculare Duchenne / Becker**

Tipul afecțiunii	Diagnosticul	Simptome similare
Miopatie inflamatorie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimiozita;</li> <li>• Miozita cu corpi de incluziune.</li> </ul>	Dezvoltarea treptată a slăbiciunii musculare, creșterea CPK.
Miopatii congenitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopatie nonmalină;</li> <li>• Miopatii congenitale (structurale);</li> <li>• Miopatie centronucleară;</li> <li>• Miopatia cu corp hialin;</li> <li>• Alte miopatii congenitale.</li> </ul>	Slăbiciune musculară, hipotonie cu valori CPK normale sau moderat crescute, prezența tulburărilor scheletice.
Miopatii metabolice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicogenoză de tip II (boala Pompe);</li> <li>• Glicogenoză de tip IIIa, IV, V și VII;</li> <li>• Boala MacArdle (formă tardivă)</li> <li>• Miopatii mitocondriale;</li> <li>• Miopatii cu depozite lipidice.</li> </ul>	Hipotonie, slăbiciune musculară, oboseală, rezistență scăzută la exerciții fizice, creșterea nivelului CPK, cardiomiopatie, mușchii gambei strânși la atingere, este posibil semnul Gowers.
Bolile neuronilor motori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofii musculare spinale, tipuri I, II și III;</li> <li>• Amiotrofie bulbospinală (boala Kennedy);</li> <li>• Scleroza laterală amiotrofică.</li> </ul>	Slăbiciune musculară, atrofie musculară, cardiomiopatie, prezența anomaliilor scheletice, posibil CPK crescut, tulburări respiratorii.
Tulburări ale transmisiei neuromusculare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miastenia gravis;</li> <li>• Sindroame miastenice congenitale;</li> <li>• Sindromul Lambert-Eaton.</li> </ul>	Slăbiciune musculară, oboseală, tulburări respiratorii.

**Tabelul X. Principiile tratamentului pacienților cu DMD**

<p><b>Recomandări generale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);</li> <li>- Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;</li> <li>- Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală), evitarea infecțiilor intercurrente și suprainfecțiilor;</li> <li>- Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre DMD.</li> </ul> <p><b>Tratament nemedicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O dietă îmbogățită cu vitamine, microelemente, suplimente alimentare cu conținut de Ca, vitamine de grupa B, D;</li> <li>- Activitate fizică adecvată sub supravegherea părinților, personal medical;</li> </ul> <p><b>Tratament medicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapie cu glucocorticoizi [23];</li> <li>- Terapie metabolică – terapie care vizează îmbunătățirea proceselor metabolice ale mușchilor scheletici, țesutului osos, ficatului, miocardului; normalizarea metabolismului proteinelor și grăsimilor, inhibarea formării cetoacizilor, reducerea acidozei lactice; prevenirea și eliminarea efectelor secundare ale terapiei hormonale (vitaminele grupei B; colecalciferolum; levocarnitinum; coenzima Q10, preparate de calciu);</li> <li>- Alte medicamente și suplimente alimentare folosite de unii părinți și aprobate de unii practicieni, cu mențiunea că în absența datelor din literatura de specialitate, acestea nu pot fi recomandate oficial: oxandrolonum (steroid anabolic) ± terapia cu glucocorticoizi – nu a fost considerat potrivit.</li> </ul>
---

**Tabelul XI. Lista medicamentelor**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednisolonum – comprimat de 5 mg;</li> <li>- Deflazacortum – comprimat de 6 mg sau 30 mg; picături orale, suspensie (22.75 mg/mL);</li> </ul> <p>Lista medicamentelor suplimentare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyridoxinum - soluție injectabilă 5% 50 mg/1 ml;</li> <li>- Thiaminum - soluție injectabilă 5% 50 mg/1 ml;</li> <li>- Cyanocobalaminum* - soluție injectabilă 200 mcg/1 ml, 500 mcg/1 ml;</li> <li>- Colecalciferolum - soluție apoasă, uleioasă, pentru administrare orală; capsule și tablete 0,25, 0,5, 1,0 μg; soluție pentru administrare intravenoasă 2 mcg/1 ml și 5mcg/1 ml;</li> <li>- Levocarnitinum - soluție orală 1 g/10 ml, soluție orală 300 mg/1ml; soluție injectabilă 1g/5 ml.</li> </ul>
--

În continuare protocolul conține un algoritm de diagnostic clinic pozitiv [7, 8, 9, 10], criteriile de stabilire ale unui diagnostic pozitiv (tabelul 8), algoritmul diagnosticului prenatal [6], criteriile de testare a purtătorilor [12, 13], obiectivele principale ale diagnosticului prenatal [14, 16], algoritmul managementului neuro-musculo-scheletal [17-19], rolurile și responsabilitățile specialistului în afecțiuni neuromusculare în îngrijirea pacienților cu

DMD, managementul și tratamentul osteoporozei la pacienții cu DMD, algoritmul îngrijirii ortopedice și chirurgicale, managementul ortopedic și chirurgical după stadiile bolii, algoritmul reabilitării, consultul specialiștilor în reabilitare, algoritmul pregătirii pentru proceduri chirurgicale, algoritmul managementului endocrin [17, 20-22], algoritmul managementului pulmonar [11, 23, 24], managementul respirator, investigațiile pulmonare

în funcție de stadiul bolii, imunizarea pacienților cu DMD, algoritmul managementului cardiac [25–29], managementul cardiac în funcție de stadiul bolii, algoritmul managementului nutrițional, al deglutiției și gastrointestinal [22, 30], indicațiile pentru consultul gastrologului, evaluarea și planificarea nutrițională, riscuri nutriționale specifice, algoritmul asistenței psihosociale, intervenții farmacologice, diagnosticul diferențial (tabelul IX), criteriile de spitalizare a pacienților cu DMD, principiile tratamentului pacienților cu DMD (tabelul X), considerente de îngrijire pentru inițierea și utilizarea tratamentului cu glucocorticoizi [31,32] și algoritmul inițierii terapiei cu glucocorticoizi (tabelul XI), indicatorii eficacității tratamentului, terapii emergente (Ataluren, Exondys și alte clase de medicamente fără studii clinice finalizate și, cu regret, fără aprobarea agențiilor de reglementare) [33, 34, 35], asistența paliativă, metode de profilaxie, resurse

\*

\*\*

## INTRODUCTION

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a pathology included in the Orphanet list of rare diseases and has an incidence that varies in Europe from about 1 in 5000 to 1 in 10000 live male newborns. Duchenne/Becker muscular dystrophy (OMIM 310200) is a rare hereditary disease with X-linked recessive inheritance caused by a genetic reduction of the dystrophin protein and is characterized by progressive damage of the proximal muscles following by multisystemic complications, i. e., cardiac, orthopedic, respiratory etc. According to the National Register of neuromuscular diseases frequently encountered and DNA biobanks of patients with this pathology in the population of the Republic of Moldova, the frequency of Duchenne/Becker muscular dystrophy is 9,13 per 100000 of population, which corresponds to Orphanet data. The general algorithm of comprehensive care of patients with DMD is multidisciplinary concerted work which includes the geneticist, neurologist, physicians which deal with rehabilitation, pulmonologist, cardiologist, endocrinologist, gastroenterologists, orthopedist, psychologist and other specialists if necessary. The treatment of DMD patients is questionable and is based on existing international guidelines.

umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului, scale și teste de evaluare a stării funcționale a pacientului, ghid pentru părinți în vederea managementului Distrofiei Musculare Duchenne [36], etc.

## CONCLUZII

Protocolul clinic național privitor la abordarea pacientului cu distrofie musculară va permite sporirea depistării precoce și recunoașterea cazurilor de DMD printre copii (caz suspect, probabil, confirmat), îmbunătățirea calității asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu această boală, ameliorarea calității examinării, tratamentului și supravegherii acestor copii (caz confirmat), reducerea ratei de complicații și letalitate, îmbunătățirea măsurilor de profilaxie a bolii prin testare prenatală și consilierea familiilor cu risc crescut pentru DMD.

## OBJECTIVES OF WORK

Summarizing the results on the National Clinical Protocol of the Republic of Moldova.

## MATERIALS AND METHODS

The National Clinical Protocol was developed based on the summarization of 36 bibliographic sources from the Medline online databases as well as PubMed. The protocol was approved at the meeting of the Council of Experts of the Ministry of Health on 23.02.2022, minutes no. 2, and by order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova no. 418 of 05.05.2022 “On the approval of the National Clinical Protocol “Duchenne Muscular Dystrophy””. This protocol was elaborated by the working group of the Ministry of Health of the Republic of Moldova (MH RM) consisting of genetics, specialists from the Clinic of Pediatric PMSI Institute of Mother and Child, i. e., Clinic of Neurology, Cardiology, and Pulmonology, specialists from the Pediatric Department of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. The National Clinical Protocol (NCP) is developed in accordance with current international guidelines on Duchenne muscular dystrophy (DMD) with the elucidation

of regional peculiarities of pathology management at various stages of medical care. This protocol will serve as a basis for the development of institutional protocols. On the recommendation of the MH RM, additional forms may be used to monitor institutional protocols, which are not included in the national clinical protocol.

### THE CONTENT OF THE NATIONAL CLINICAL PROTOCOL OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA „DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY”.

There were summarized the definitions and classification of the disease, the epidemiological information, the level of primary, secondary and tertiary medical care, the algorithms to conduct the patients i. e., the general algorithm for the complete care of people with DMD, the methods, techniques and procedures of care, the peculiarities of the physical and paraclinical examination, the algorithms of the management of neurological as well as skeletal manifestations, osteoporosis, endocrine, pulmonary, cardiac, nutritional, gastrointestinal, orthopedic and surgical care, rehabilitation, preparation for surgical procedures, as well as the approach of differential diagnosis, criteria for the admission and treatment, palliative care, etc.

### OBJECTIVES OF THE PROTOCOL

1. Improvement of early recognition and diagnosis of DMD cases in children, i. e., suspected, probable and confirmed cases.
2. Improvement of quality of medical care in DMD cases in children, i. e., suspected, probable and confirmed cases.
3. Improvement of quality of medical examination, treatment and surveillance of DMD cases in children, i. e., confirmed cases.
4. Reducing the rate of complications and mortality of DMD cases in children, i. e., confirmed cases.
5. Improvement the prophylactic measures in DMD using prenatal testing and counseling the families with increased risk of DMD.

### DEFINITIONS USED IN THE DOCUMENT

*Duchenne/Becker muscular dystrophy* (OMIM 310200) is a rare hereditary disease with X-linked

recessive inheritance, caused by a genetic deficiency of the dystrophin protein, is characterized by progressive damage to the proximal muscles and as a result multisystemic complications, i. e., cardiac, orthopedic, respiratory etc. [1] involving over 150 reported studies, of the population frequencies of various inherited neuromuscular diseases has been carried out. Data are presented for the commoner forms of muscular dystrophy ( Duchenne , Becker , facioscapuohumeral, limb girdle [2].

*DNA sequencing* is a method that allows the analysis of the nucleotide sequence of a DNA molecule, the determination of the gene structure, the amino-acid sequence of the protein encoded by the gene as well as the determination of the type of mutation.

*Phenotype* is a set of characters or traits of an organism, e. g., morphology, biochemical or physiological properties, development, and behavior. Phenotype caused by the expression of the genes of the organism and by the influence of environmental factors, i. e., epigenetic factors, as well as by the possible interaction of these two elements.

*Amniocentesis* is a technique of the collection of a sample of amniotic fluid in the 15 – 17 weeks of pregnancy using the abdominal puncture for the prenatal diagnosis.

*The gene* is a part of DNA which contains a particular sequence of nucleotides that determines the transmission and manifestation of hereditary characters.

*Polymerase chain reaction* (PCR) is a method of in vitro enzymatic amplification of a particular DNA sequence.

*The genotype* is the hereditary constitution of an organism represented by the totality of the gene pool present in its genome.

**The general part** includes recommendations for primary care institutions, specialized outpatient care and hospital care depending on the stages of the disease, recommended methods of diagnosis and treatment.

**Algorithms of management** contains data on the complete care of people with DMD (table 1), as well as the algorithm of positive diagnosis, prenatal diagnosis, testing of carriers, etc.

Table I. A general algorithm of comprehensive care of the DMD patients [7]

	Stage 1: Diagnosing	Stage 2: Early mobile	Stage 3: Late mobile	Stage 4: Early immobilized	Stage 5: Late immobilized
<b>Management for neural muscular pathology</b>	Orientation of the multidisciplinary team, recommendation of new therapies, provision of support, training and genetic counseling for the patient and the family				
	Ensure timely immunization	Assess the function, strength and volume of movement at least once every 6 months to define the stage of the disease			
	The use of glucocorticoids is discussed	The use of glucocorticoids is initiated and managed			
	Women carriers should be sent to the cardiologist				Coordination of end-of-life care is ensured
<b>Management for rehabilitation</b>	Full multidisciplinary assessments, including standardized assessments, shall be ensured at least every 6 months				
	Direct treatment is provided by the physiotherapist and ergotherapist and speech therapist, according to evaluations and personalized for the patient				
	Care is provided to prevent retractions or deformations, exaggerated effort and falls; the conservation of energy and the performance of appropriate exercises or activities shall be promoted; orthotics, equipment and learning support are provided	All previous measures shall be continued; mobility devices, seats, upright support devices and assistive technology are provided; assistance is provided for the prevention or management of pain and fractures; it supports funding, access, participation and self-realization in adulthood			
<b>Management for endocrine system</b>	Standing height is measured every 6 months				
	Growth non-standing is measured every 6 months				
		Sexual development is assessed every 6 months after the age of 9 years			
<b>Management for gastrointestinal system and nutritional status</b>	An evaluation of the dietitian nutritionist will be included at each of the clinical visits every 6 months; obesity prevention strategies are initiated; overweight and underweight status is monitored, especially during critical periods of development				
	Annual evaluation of the values of 25-OH D-vitamine and of the calcium intake is ensured				
		Swallowing problems, constipation, gastroesophageal reflux disease and gastroparesis are evaluated every 6 months			
			The annual discussion on the gastric tube using is initiated as part of the usual care		
<b>Management for respiratory system</b>		Spirometry evaluation and sleep study is provided according to needs, i. e. reduced risk of problems		Respiratory function should be assessed at least every 6 months	
	Ensure timely immunizations, i. e. the antipneumococcal vaccine and the inactivated annual flu vaccine				
				The recruitment of the pulmonary volume is initiated	
					Assisted cough and night ventilation are initiated
<b>Management for circulatory system</b>	Cardiologist's consultation, electrocardiogram and echocardiogram evaluation* or cardiac MRI†	Cardiac function is evaluated annually; treatment with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers is initiated up to the age of 10 years	Cardiac function is evaluated at least annually, more often in the presence of symptomatology or abnormalities in imaging evaluations; the rhythm disorders will be monitored		
			Standard interventions in heart failure are used in deterioration of functions		
<b>Management for skeletal disorders</b>		Evaluation using radiography of the spine and profile in patients received with glucocorticoids every 1 – 2 years, in patients without treatment with glucocorticoids every 2 – 3 years			
		Orthopedist evaluation at the first sign of fracture, i. e. vertebral fracture Genant grade 1 or higher or at the first fracture of the long bone			
<b>Management for orthopedic pathologies</b>	Assessment of the volume of movements at least every 6 months				
		Scoliosis is monitored annually		Scoliosis is monitored every 6 months	
	Referral for orthopedic surgery if necessary (rarely)	Referral for foot surgery or Achilles tendon surgery to improve gait in certain situations		Foot surgery considering for positioning in the wheelchair; interventions by posterior spinal fusion are initiated in certain situations	



	Stage 1: Diagnosing	Stage 2: Early mobile	Stage 3: Late mobile	Stage 4: Early immobilized	Stage 5: Late immobilized
<b>Management for psychosocial problems</b>	The mental health of the patient and the family is assessed at each clinical visit and continuous support is provided				
	Neuropsychological assessments/interventions are provided for learning, emotional and behavioral problems				
		Assessment the educational needs and available resources, i. e., individualized educational program, plan 504, and assessment the needs for professional support for adults			
<b>Transitions</b>		Age-dependent autonomy and social development are promoted			
	Engagement in optimistic discussions about the future, with life expectancy and maturity	Future goals and hopes are encouraged as an adult, the degree of readiness for the transition is assessed up to the age of 12	Initiate transition planning in terms of healthcare, education, employment and adult life, up to the age of 13 – 14 years, monitoring progress at least annually, the support of the care coordinator or the social worker is requested for guidance and monitoring		

The following is the description of the methods, techniques and procedures in DMD: with the following content: classification (table II), risk factors (table III), history (table IV), patient complaints

(table V), physical examination (table VI), paraclinical investigations (table VII), and molecular genetic investigations (figure 1).

**Table II. DMD classification**

Classification of the DMD patients [8]
<p><b>1. Conform to phenotype:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duchenne muscular dystrophy – severe form with onset aged 2 – 5 years and malignant progression with progressive flaccid paresis or with progressive paralysis of various muscle groups, muscle contraction, immobilization.</li> <li>- Becker muscular dystrophy – a more benign form with a more late start, the slow progression of the symptoms of myopathy and the preserving of the ability to move independently until 12 – 15 years, despite the detection of dysfunction of the dystrophin gene.</li> </ul> <p><b>2. Conform to stage of pathology</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presymptomatic stage in which most boys with DMD are not diagnosed, unless there are cases in the family or blood tests are performed for other reasons. The symptoms of motor delaying of gait or delayed speech are present, but they are usually subtle and in most cases go unnoticed or are not recognized at this stage.</li> <li>- Early mobile stage in which boys show the signs that are usually considered the classic signs of DMD, i. e., Gowers sign, swaying gait or walking on toes. They can still climb the stairs, but they usually bring the second leg next to the first instead of walking leg after foot.</li> <li>- Late mobile stage in which walking is becoming more and more difficult and more problems arise when climbing stairs and lifting from below.</li> <li>- Early immobilized stage in which the child becomes dependent to the wheelchair, able to maintain his posture and scoliosis may occur.</li> <li>- Late non-ambulatory stage in which maintaining the function of the upper limbs and correct posture is increasingly difficult and it becomes more likely the development of complications.</li> </ul> <p><b>3. Conform to the data from molecular genetic analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deletions of one or more exons of the dystrophin gene or DMD gene ~ 65% of cases;</li> <li>- duplications in DMD gene (7 – 10% of cases);</li> <li>- nonsense mutations including insertions, missense and nonsense mutations (~ 25% of cases, with 10 – 15% comprises nonsense mutations).</li> </ul>

**Table III. Risk factors**

DMD risk factors
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Families include less than one child with DMD diagnosed and/or male affected relatives from I – II generatoins.</li> <li>- Female carrier of affected DMD gene.</li> <li>- Contact with teratogenic factors before conception.</li> <li>- Note: 20 – 35% of cases of DMD are sporadic.</li> </ul>

In addition the protocol contains an algorithm of positive clinical diagnosing [7, 8, 9, 10], criteria for establishing a positive diagnosis (Table VIII), algorithm of prenatal diagnosis [6], criteria for testing of carriers status [12, 13], the main objectives of prenatal diagnosis [14, 16], algorithm of care for the pathologies of nervous system, muscular and skeletal systems of the patient [17–19], roles and responsibilities of the specialists in neuromuscular disorders in the care of DMD patients, the management and treatment of

osteoporosis in DMD patients, the algorithm of orthopedic and surgical care, orthopedic and surgical management in dependence of the stages of the disease, the rehabilitation algorithm, the consultation of specialists in rehabilitation, the algorithm of preparation for surgical procedures, the algorithm of management of endocrine pathologies [17, 20–22], the algorithm of management of respiratory system [11, 23, 24], investigations of respiratory system depending on the stage of the disease, immunization of DMD

**Table IV. History**

Important milestones in collecting the historical data
<ul style="list-style-type: none"> <li>- The collection of historical information is aimed at highlighting the factors associated with the familial presence of genetic pathologies, i. e. the diagnosis of «progressive myodystrophy» established in male relatives on the mother's line or an unspecified neuromuscular disease, the presence in the family of female carriers of the pathological gene;</li> <li>- Exposure of the mother to teratogenic factors before conception such as HIV, TORCH, toxins, medications, drugs etc.;</li> <li>- Male patient with high level of ALT, AST, or CK;</li> <li>- The disease onset in the age of 3 – 5 years in Duchenne type or later in 8 – 10 years in Becker type;</li> <li>- The motor or verbal development;</li> <li>- Age of dependence from wheelchair;</li> <li>- Details of the therapy with glucocorticoids and other medications.</li> </ul>

**Table V. Complaints of the child with DMD**

Motor		Non-motor
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnormal gait;</li> <li>- Calves pseudohypertrophy;</li> <li>- Inability to jump;</li> <li>- Decreased resistance;</li> <li>- Poor control over the head when raised;</li> <li>- Difficulties when climbing stairs;</li> <li>- Flat feet;</li> <li>- Frequent falls or clumsiness;</li> <li>- Gowers sign when standing up;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Global motor retardation;</li> <li>- Hypotonia;</li> <li>- Inability to keep up with colleagues;</li> <li>- Loss of motor skills;</li> <li>- Muscle pain or cramps;</li> <li>- Walking on toes;</li> <li>- Difficulties when running or climbing..</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behavioral problems;</li> <li>- Cognitive retardation;</li> <li>- Developmental retardation or failure to thrive;</li> <li>- Problems of learning and attention;</li> <li>- Verbal retardation or difficulties of articulation;</li> <li>- Development of cardiological complications;</li> <li>- Development of ortopedic complications;</li> <li>- Development of respiratory complications.</li> </ul>

**Table VI. Physical examination in DMD [9]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- The status of the neuromuscular system is evaluated using standardized scores and tests;</li> <li>- Muscle tone and strength reveal proximal type of atrophy and muscular paresis, weakness of pelvic muscles and muscles of upper extremities;</li> <li>- Stretch reflexes reveal decrease or loss of reaction;</li> <li>- Progressive difficulty of walking, swaying gait, or on toes, frequent falls;</li> <li>- Visual examination of muscles reveal pseudo-hypertrophy of the calves and deltoid muscles;</li> <li>- Gowers sign;</li> <li>- Osteoarticular system reveal contractures of large joints, lumbar lordosis, scoliosis, deformation of the chest and legs;</li> <li>- Neurobehavioral disorders, i. e., ADHD, autistic manifestations or obsessive-compulsive disorders;</li> <li>- Non-progressive disorders of cognitive functions, i. e., impairment of short-term verbal memory, dyslexia, specific educational disorders;</li> <li>- Emotional disorders, i. e., depression, anxiety.</li> </ul>
---

**Table VII. Paraclinic investigations [9]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biochemical blood analyses;</li> <li>- Increasing of total CK level in mandatory preclinic early sign;</li> <li>- Increasing level of transaminases, i. e. ALT, AST;</li> <li>- Increasing level of LDH is not mandatory sign;</li> <li>- Level of ions;</li> <li>- Level of CK-MB.</li> </ul>
Instrumental investigations
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muscular ultrasound reveals signs of muscular degeneration and replacement of muscle tissue with fat or fibrous tissue;</li> <li>- Electromyography reveals primary modifications in muscles myopathic type of EMG, numerous short potentials;</li> <li>- Heart ultrasound reveals signs of hypertrophic or dilatation cardiomyopathy;</li> <li>- Chest X-ray reveal inflammation of airways, decreasing of SpO<sub>2</sub>, and respiratory infections;</li> <li>- Pulmonary CT scan reveal pulmonary infectious complications, progressiv respiratory insufficiency, disorders of respiratory functions, aspiration syndrome of airways;</li> <li>- Abdominal ultrasound reveals hepatomegaly;</li> <li>- Muscular RMN reveals muscular atrophy.</li> </ul>

patients, the algorithm of management of circulatory system [25–29] double-blind, placebo-controlled trial, boys from three centres in the USA aged 7 years or older with Duchenne muscular dystrophy, myocardial damage by late gadolinium enhancement cardiac MRI and preserved ejection fraction received either eplerenone 25 mg or placebo orally, every other day for the first month and once daily thereafter, in addition to background clinician-directed therapy with either angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI, the management of circulatory system according to the stage of the disease, the algorithm of nutritional care, addressing the swallowing problems and gastrointestinal pathologies [22, 30], indications for gastrologist counseling, nutritional evaluation and planning, specific nutritional risks,

psychosocial assimilation algorithm, pharmacological interventions, differential diagnosis (Table IX), criteria for hospitalization of DMD patients, principles of treatment of DMD patients (Table X), care considerations for initiating and using glucocorticoid therapy [31, 32], as well as the algorithm for initiating glucocorticoid therapy (Table XI), treatment efficacy indicators, emerging therapies (Ataluren, Exondys and other classes of drugs without completed clinical trials and, unfortunately, without regulatory agency approval) [33, 34, 35], palliative care, methods of prophylaxis, human and material resources necessary to comply with the protocol provisions, scores and tests to assess the functional state of the patient, guide for parents to manage the patients with Duchenne muscular dystrophy [36], etc.

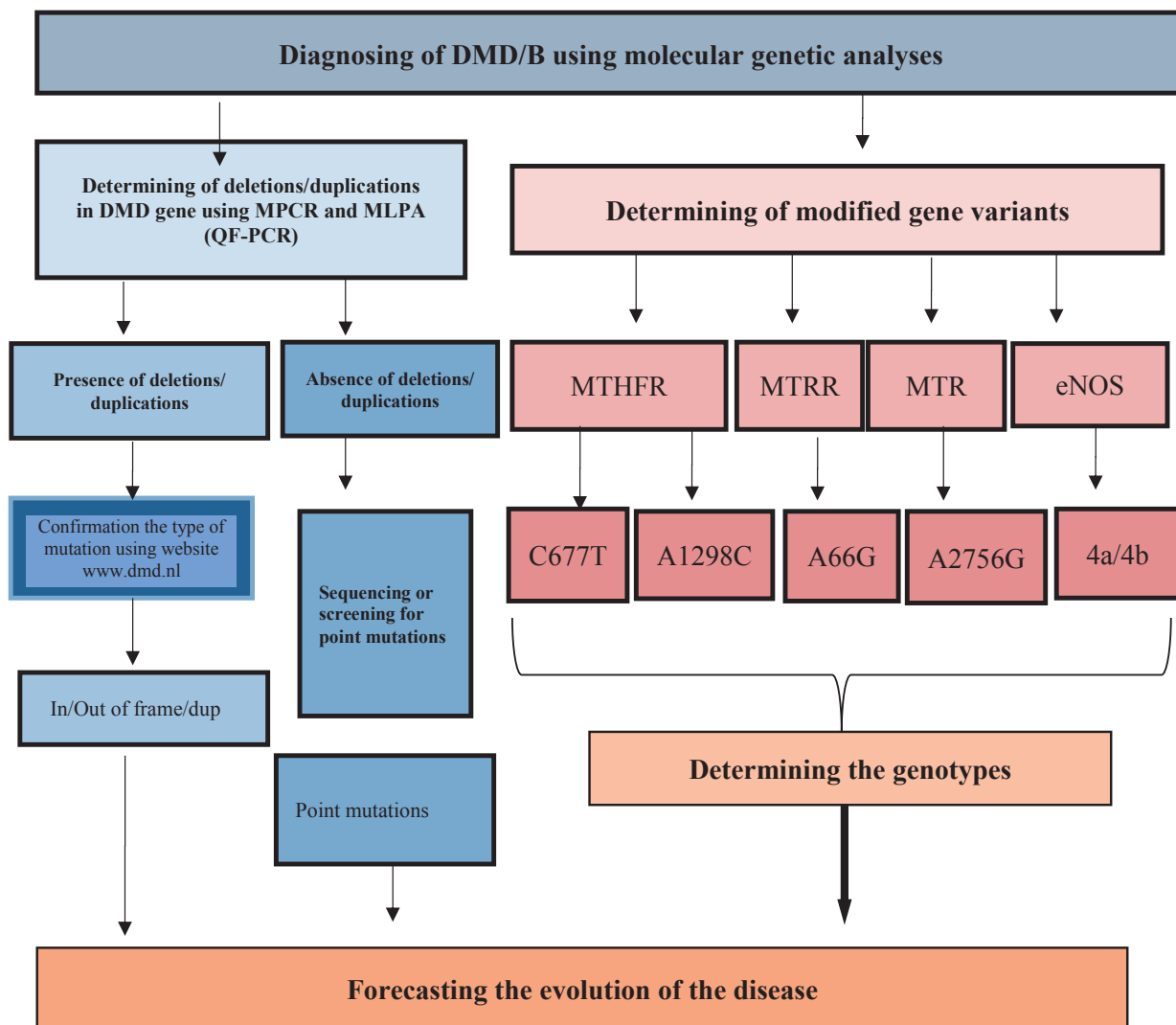


Figure 1. Molecular genetic analyses.

Diagnosing DMD/B using molecular genetic analysis. The diagnostic strategy comprise the molecular testing the dystrophin gene at the polymorphic sites of the modified gene and prediction the evolution of the disease [6]

Table VIII. Establishing the positive diagnosis [10, 11].

- Clinical phenotype of Duchenne or Becker dystrophy, characteristics of signs and symptoms, e. g., proximal muscle weakness, swaying gait, Gowers sign and progressive difficulty in walking;
- Increased level of serum Creatine kinase;
- Molecular genetic testing confirming a mutation in the dystrophin gene, which is necessary for inclusion in clinical trials;
- To exclude other neuromuscular pathologies, using electromyography and magnetic resonance spectroscopy, or other methods;
- Muscle biopsy for definitive diagnosis, which is not is mandatory.

Table IX. Differential diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy

Type of pathology	Diagnosis	Similar symptoms
Inflammatory myopathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymyositis;</li> <li>• Inclusion bodies myositis.</li> </ul>	The insidious development of muscle weakness, increased CPK.
Congenital myopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nemaline myopathy;</li> <li>• Congenital (structural) myopathies;</li> <li>• Centronuclear myopathy;</li> <li>• Hyaline body myopathy;</li> <li>• Other congenital myopathies.</li> </ul>	Muscle weakness, muscular hypotonia with normal or slight increased CPK level, the presence of skeletal pathologies.
Metabolic myopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycogen storage disease type II (Pompe disease);</li> <li>• Glycogen storage disease type IIIa, IV, V, and VII;</li> <li>• MacArdle disease, late type</li> <li>• Mitochondrial myopathies;</li> <li>• Myopathy with deposits of lipids.</li> </ul>	Hypotonia, muscle weakness, fatigue, decreased resistance to physical exercise, increased CPK level, cardiomyopathy, stiffness of the calves, possibly Gowers sign is positive.
Disease of motor neuron	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spinal muscular atrophy types I, II and III;</li> <li>• Spinal and bulbar muscular atrophy, i. e. Kennedy's disease;</li> <li>• Amyotrophic lateral sclerosis.</li> </ul>	Muscle weakness, muscle atrophy, cardiomyopathy, the presence of skeletal abnormalities, possible increased CPK, respiratory disorders.
Disorders of neuromuscular transmittance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasthenia gravis;</li> <li>• Myasthenic congenital syndromes;</li> <li>• Lambert-Eaton myasthenic syndrome.</li> </ul>	Muscle weakness, fatigue, and respiratory disorders.

Table X. Principles of therapy of the DMD patients

**General recommendations:**

- Living regimen, i. e., optimization of physical effort, sleep and stress management;
- Ensuring an adequate nutritional intake to avoid growth problems;
- Ensuring adequate general hygiene, e. g., washing hands, oral hygiene, avoiding concurrent infections and superinfections;
- Training parents and caregivers, providing additional information about DMD.

**Non pharmaceutical treatment:**

- A diet enriched with vitamins, microelements, dietary supplements containing Ca, vitamins of B group and D vitmine;
- Adequate physical activity under the supervision of parents and medical staff;

**Pharmaceutical treatment:**

- Glucocorticoid therapy [23];
- Metabolic therapy is aimed at improving metabolic processes of skeletal muscles, bone tissue, liver, and myocardium, as well as normalization of protein and fat metabolism, inhibition of the formation of ketoacids, reduction of lactic acidosis, prevention and elimination of side effects of hormonal therapy, i. e., using vitamins of group B, cholecalciferol, levocarnitine, coenzyme Q10, calcium preparations;
- Other medicines and dietary supplements used by some parents and approved by some practitioners, keeping in mind the absence of literature data and since which cannot be officially recommended, such as oxandrolone, i. e., anabolic steroid ± glucocorticoid therapy – was not considered suitable.

Table XI. List of medicines

- Prednisolone – film coated tablets 5 mg;
  - Deflazacort – film coated tablets 6 mg or 30 mg; oral drops, suspension 22.75 mg/mL;
- List of supplement medicines:
- Pyridoxine injection solution 5% 50 mg/1 ml;
  - Thiamine injection solution 5% 50 mg/1 ml;
  - Cyanocobalamin\* injection solution 200 mcg/1ml, 500 mcg/1 ml;
  - Cholecalciferol oral (oil) solution, capsule and tablets 0,25, 0,5, 1,0 µg; intravenous injection solution 2 mcg/1 ml and 5mcg/1 ml;
  - Levocarnitine oral solution 1 g/10 ml, 300 mg/1ml oral solution; solution for injections 1g/5 ml.

**CONCLUSION**

The national clinical protocol on the care of the patient with muscular dystrophy will allow to increase the early detection and recognition of DMD cases in children, included suspected and probably confirmed cases, to improve the quality of medical care, clinical

and paraclinical examination of children, to improve the quality of examination, treatment and surveillance of these children in confirmed cases, to reduce the rate of complications and mortality, improving disease prophylaxis measures using prenatal testing and counseling of high-risk families for DMD.

**BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY**

- Emery AEH, Eh E. Population Diseases--a of Inherited World Survey. Neuromuscul Disord. 1991;
- Sacără V. Particularitățile clinice și molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare în Republica Moldova. Rev Neurol și Psihiatr a Copilului și Adolesc din România [Internet]. 2017;23:63–73. Available from: [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/63-73\\_4.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/63-73_4.pdf)
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;24:482–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
- Craiu D. și colab. Distrofinopatiile-Noțiuni teoretice. Algoritm de diagnostic și tratament. Ed Univ „Carol Davila” București. 2013;
- Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). Eur J Hum Genet. 2013;
- Sacără V. Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova [Internet]. 2019. Available from: [cnaa.md/thesis/55307/](http://cnaa.md/thesis/55307/)
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;17:445–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)
- Andrews JG, Lamb MM, Conway K, Street N, Westfield C, Ciafaloni E, et al. Diagnostic accuracy of phenotype classification in duchenne and becker muscular dystrophy using medical record data. J Neuromuscul Dis. 2018;5:481–95.
- Лепесова М., Мырзалиева Б., Тулеугаеву Р. Клинический протокол диагностики и лечения Прогрессирующая Мышечная Дистрофия Дюшенна/Беккера, Казахстан. 2016.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;17:251–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9:77–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9:177–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
- American Medical Association. Opinion 2.138—genetic testing of children. 1996. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion2138.page> 47 (accessed March 28, 2016).

14. Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* [Internet]. 1976;51:249–51. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.51.4.249>
15. Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2014;49:822–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.24100>
16. Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016;53:570–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.24880>
17. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, et al. Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr* [Internet]. 2016;173:207–213.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616002894>
18. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr* [Internet]. 2017; Available from: <https://currents.plos.org/md/article/the-pj-nicholoff-steroid-protocol-for-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-and-adrenal-suppression/>
19. Fardeau M, Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. 2013. p. 1291–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444595652000010>
20. Wood C, Cheetham T, Guglieri M, Bushby K, Owen C, Johnstone H, et al. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics* [Internet]. 2015;46:371–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1563696>
21. Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* [Internet]. 2016;101:101–6. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2015-308654>
22. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. *Dietary guidelines for Americans 2015–2020*, 8th edn. 2015. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/#navigation> (accessed Dec 20, 2017).
23. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2016;86:465–72. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000002337>
24. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013;84:698–705. Available from: [doi.org/10.1136/jnnp-2012-303902](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303902)
25. Raman S V., Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14:153–61. Available from: [doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70318-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70318-7)
26. Faysoil A, Yaou R Ben, Ogna A, Leturcq F, Nardi O, Clair B, et al. Clinical profiles and prognosis of acute heart failure in adult patients with dystrophinopathies on home mechanical ventilation. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2017;4:527–34. Available from: [doi.org/10.1002/ehf2.12165](https://doi.org/10.1002/ehf2.12165)
27. Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
28. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart* [Internet]. 2017;103:1770–9. Available from: [doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311269)
29. Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: Management and lessons learned. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2015;25:19–23. Available from: [doi.org/10.1016/j.nmd.2014.08.008](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.08.008)
30. Elliott SA, Davidson ZE, Davies PSW, Truby H. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2012;16:631–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379812000566>
31. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020;61:26–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.26736>
32. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP, et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* [Internet]. 2015;85:1048–55. Available from: [doi.org/10.1212/WNL.0000000000001950](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001950)
33. Aartsma-Rus A, Straub V, Hemmings R, Haas M, Schlosser-Weber G, Stoyanova-Beninska V, et al. Development of Exon Skipping Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy: A Critical Review and a Perspective on the Outstanding Issues. *Nucleic Acid Ther* [Internet]. 2017;27:251–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/nat.2017.0682>
34. Fletcher S, Adams AM, Johnsen RD, Greer K, Moulton HM, Wilton SD. Dystrophin Isoform Induction In Vivo by Antisense-mediated Alternative Splicing. *Mol Ther* [Internet]. 2010;18:1218–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616310619>
35. Aartsma-Rus A, Fokkema I, Verschuuren J, Ginjaar I, van Deutekom J, van Ommen G-J, et al. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* [Internet]. 2009;30:293–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20918>
36. Diagnosticul si managementul Distrofiei Musculare Duchenne. Ghid pentru familii cu DMD/B aprobat în Uniunea Europeană <http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/>.



**Societatea de Neurologie si Psihiatrie a  
Copilului si Adolescentului din Romania**

**Al XXII-lea Congres SNPCAR  
și a 44-a Conferință Națională  
de Neurologie-Psihiatrie  
a Copilului și Adolescentului  
și Profesiuni Asociate din România  
cu participare internațională - 2022**



**Septembrie 2022**

*[www.snpcar.ro](http://www.snpcar.ro)*

# Semne neurologice evocatoare în tulburările congenitale ale glicozilării

## Neurological evocative signs in congenital disorders of glycosylation

Daniela Blăniță<sup>1</sup>, Chiril Boiciuc<sup>1</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Natalia Ușurelu<sup>1</sup>

### REZUMAT

Tulburările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de erori metabolice determinate de variantele patogenice în genele ce codifică proteinele implicate în procesul de glicozilare. Efectul acestora este exprimat în majoritatea sistemelor de organe, predominant în sistemul nervos central. Afectarea multisistemică determină variabilitate fenotipică exprimată, ceea ce conduce spre dificultatea recunoașterii CDG în perioada copilăriei. Semnele neurologice evocatoare pentru CDG sunt: retard psihomotor sever, dizabilitate intelectuală, hipotonie cu hiporeflexie, microcefalie, crize epileptice, sindrom cerebelar, neuropatie periferică, spasticitate, nistagmus, strabismus, retinita pigmentoasă, episoade "stroke-like" și diverse abnormalități ale substanței cerebrale/cerebelare la RMN cerebral. Afectarea neurologică deseori este asociată cu alte semne patognomonice ca: mameloane inversate, distribuția neuniformă a țesutului adipos subcutanat pe fese sau suprapubian și hipoplazia cerebelară în PMM2-CDG, acalazia și alacrimia fără insuficiență adrenală în GMPPA-CDG, creșterea valorilor fosfatazei alcaline, nistagm vertical în PIGN-CDG, unghii aplazice sau sindromul CHIME, etc. Metoda de elecție în diagnosticul CDG este Focusarea izoelectrică a transferinei, care în 60% de cazuri relevă un profil abnormal al transferinei. Datorită heterogenității clinice, cel mai mare randament în diagnosticul CDG este atribuit testărilor molecular-genetice (WES/CES). Considerarea CDG în algoritmul de diagnostic al afecțiunilor neurologice este primordială în cazul copiilor cu afectare multisistemică, predominant neurologică de etiologie neclară.

**Cuvinte cheie:** CDG, afectare multisistemică, profil transferinei, heterogenitate clinică.

### SUMMARY

Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) are a group of metabolic errors caused by pathogenic variants in genes encoding proteins involved in the glycosylation process. Their effect is expressed in most organ systems, predominantly in the central nervous system. Multisystem impairment determines the clinical variability, which leads to difficulty in recognizing CDG during childhood. The neurological signs suggestive of CDG are: severe psychomotor retardation, intellectual disability, hypotonia with hyporeflexia, microcephaly, epileptic seizures, cerebellar syndrome, peripheral neuropathy, spasticity, nistagmus, strabismus, retinitis pigmentosa, stroke-like episodes and various abnormalities of cerebral MRI. Neurological impairment is often associated with other pathognomonic signs such as inverted nipples, abnormal distribution of subcutaneous adipose tissue on the buttocks or suprapubic region, and cerebellar hypoplasia in PMM2-CDG, achalasia and alacrimia without adrenal insufficiency in GMPPA-CDG, vertical alkaline phosphatase n PIGN-CDG, aplastic nails or CHIME syndrome, etc. The method of choice in the diagnosis of CDG is the isoelectric focus of transferrin, which in 60% of cases reveals an abnormal transferrin profile. Due to clinical heterogeneity, the highest efficiency in the diagnosis of CDG is attributed to molecular genetic testing (WES / CES). The consideration of CDG in the diagnostic algorithm of neurological disorders is paramount in the case of children with neurological impairment of unclear etiology and multisystem impairment.

**Key words:** CDG, multisystem impairment, transferrin profile, clinical heterogeneity.

### INTRODUCERE

Tulburările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de erori metabolice înăscute, determinate de variantele patogenice în genele ce codifică proteinele implicate în procesul de glicozilare. Efectul acestora este exprimat în majoritatea sistemelor de organe, predominant în sistemul nervos central. De la primul caz de CDG, raportat în 1980 de către Prof. Jaeken J., până în prezent, acest grup de afecțiuni metabolice monogenice au demonstrat o creștere exponențială, datorită dezvoltării metodelor de secvențiere și metabolomică în ultimele decenii.

Actualmente sunt descrise peste 160 tipuri de CDG asociate cu aproximativ 210 fenotipuri [2]. PMM2-CDG, reprezintă cel mai frecvent tip determinat, cu o incidență mai mare de 1/20.000 [3]. Adevărata prevalență sau incidență nu poate fi apreciată, datorită complexității biologice și heterogenității clinice a CDG, ceea ce determină subdiagnosticarea acestui grup de patologii. Variabilitatea fenotipică este determinată de 157 gene raportate a fi elemente cheie în tulburările de glicozilare. Actualmente, în jur de 2500 de pacienți în Europa au fost diagnosticați cu CDG [4].

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

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

#### Adresa de corespondență:

Daniela Blăniță, e-mail: blanita.daniela@gmail.com

<sup>1</sup> IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

#### Corresponding Author:

Daniela Blăniță, e-mail: blanita.daniela@gmail.com

În dependență de lanțul patogenetic, acest grup de patologii poate fi clasificat pe scară largă în patru categorii: (I) defecte de N-glicozilare; (II) defecte de O-glicozilare; (III) defecte ale biosintezei ancorei GPI și defecte de glicozilare a lipidelor; și (IV) defecte multiple ale căilor de glicozilare [5]. Afectarea căii patogenetice a N-glicozilării este responsabilă pentru dezvoltarea a cel puțin 70 tipuri de CDG [6].

Perturbarea glicozilării prin afectarea structurii glicoproteinelor și funcționalității acestora determină o suferință multisistemică foarte variată. Locul de frunte al celui mai afectat sistem cu un impact asupra calității vieții pacientului, se atribuie sistemului nervos central. Manifestările neurologice raportate în CDG sunt: retard psiho-motor/dizabilitate intelectuală (90-96%), convulsii epileptice (11-12%), sindrom WEST, EEG patologic (69%), hipotonie musculară (92%), ataxie/sindrom cerebelar (96%), neuropatie (53%), atrofie cerebelară (95%), strabismus (84%), retinitis pigmentosa (22%), nistagmus (9.5%), episoade trombotice "stroke-like" (89.3%), trăsături dismorfice și altele [7].

#### **Encefalopatie epileptică**

Encefalopatia epileptică se întâlnește în multe subtipuri de CDG. Combinația dintre aceasta și CDG poate fi o provocare în procesul de diagnostic datorită faptului că sunt raportați puțini pacienți și nu există o relatare detaliată a tipurilor de convulsii prezentate de aceștia. Etiologia convulsiilor în contextul CDG rămâne neclară și se presupune a fi multifactorială. Debutul precoce al encefalopatiei epileptice s-a relatat în 11 % cazuri confirmate pentru tipul PMM2-CDG [8]. În ALG6-CDG, cel mai frecvent tip după PMM2-CDG, în 90 % cazuri epilepsia este însoțită de ataxie, slăbiciune musculară proximală, dereglări de comportament, tulburări din spectrul autist și simptome depresive. Crizele convulsive se dezvoltă de obicei între 5 luni și 2 ani, sunt polimorfe (crize tonico-clonice, complexe parțiale, atone și mioclonice) și parțial răspund la tratamentul anticonvulsivant. Conform datelor de literatură, 22% din 41 de pacienți diagnosticați cu ALG6-CDG, au dezvoltat crize refractare la tratament [9,10]. Mutațiile la nivelul genei PIGA determină un grup de tulburări de glicozilare cu fenotip sever și mai puțin sever, care corelează cu gradul de reducere a activității enzimatică [11]. Formele severe implică mioclonii și supresie asimetrică pe EEG, anomalii multiple cu dismorfii faciale și mielinizare întârziată cu modele de difuzie restrânsă în

zone specifice. Formele mai puțin severe s-au prezentat cu dizabilitate intelectuală și convulsii tratabile (morfologie dominantă: convulsii tonice, clonice și secundar generalizate), fără dismorfism facial [12,13]. Până în anul 2020, au fost raportați un total de 76 de pacienți diagnosticați cu PIGA-CDG cu transmitere X-linkată, 8 dintre ei au prezentat convulsii mioclonice până la vârsta de 3 luni. La EEG majoritatea pacienților au prezentat model de activitate "burst-suppression" sau hipsaritmie. În formele mai puțin severe, frecvența crizelor s-a redus după doi ani [14].

În afară de tipurile CDG menționate mai sus, legate de forme speciale de encefalopatii epileptice, convulsiile rezistente la terapia autoconvulsivantă sunt descrise în ALG2-CDG, ALG8-CDG, ALG9-CDG, ALG12-CDG, DPM1-CDG, MPDU1-CDG, DPAGT1-CDG [15]. Se presupune că encefalopatiile epileptice severe evoluează de la sindromul Ohtahara, sindromul West până la sindromul Lennox-Gastaut. Morfologia crizelor se poate schimba odată cu înaintarea în vârstă. Pe măsură ce există o lipsă de urmărire pe termen lung a pacienților CDG cu epilepsie, cursul exact al acesteia nu poate fi determinat. S-a raportat că tendința spre epilepsii neurometabolice scade la unii indivizi afectați, odată cu înaintarea în vârstă. Tratamentul antiepileptic în CDG nu se abate de la standardele de tratament în funcție de semiologia crizelor convulsive sau de sindromul epileptic diagnosticat [7].

#### **Anomaliile cerebrale și cerebelare.**

Glicozilarea adecvată a proteinelor reprezintă un proces de importanță primordială în dezvoltarea creierului. Luând în considerare rolul crucial al glicoproteinelor în funcționarea SNC, frecvența și diversitatea anomaliilor de dezvoltare a creierului în CDG se subînțelege. Anomaliile congenitale ale SNC în CDG pot fi împărțite în malformații corticale, cerebrale, anomalii de volum, tulburări de mielinizare și tromboza sinusul venos. Dintre multitudinea de defecte, tulburările migrării neuronale de tip lizencefalie, polimicrogirie, schizencefalie și heterotopii neuronale sunt relatate cu cea mai înaltă frecvență în CDG. Malformațiile congenitale, anomaliile de dezvoltare, precum și ventriculomegalia/hidrocefalia și tulburările de mielinizare, sunt printre caracteristicile comune ale mai multor tipuri de tulburări de glicozilare [16]. Cele mai frecvent întâlnite sunt totuși anomaliile corpului calos și atrofia cerebelară, de obicei progresivă. Agenezia/hipoplazia



corpului calos reprezintă o valoare diagnostică scăzută pentru CDG, fiind descrisă în aproximativ 200 de sindroame genetice diferite.

Tulburările congenitale ale O-glicozilării sunt menționate ca prototip al tulburărilor metabolice asociate cu diverse defecte de migrare neuronală [16]. În general, malformațiile severe sunt cele mai caracteristice pentru sindroamele de distrofie musculară-distroglicanopatii. Dintre multiplele tulburări structurale ale creierului - pahigiria, polimicrogria și lizencefalia se necesită a fi considerate în evaluarea pacienților suspecți pentru CDG. Malformațiile sus numite pot fi chiar caracteristice pentru anumite tipuri (tab. I). Lizencefalia pietruită de tip II este cunoscută ca fiind asociată, în special, cu defecte de O-glicozilare și este cel mai frecvent descrisă la pacienții cu variante ale genelor POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE și FKR P [17]. Potrivit unor autori, disgeneza cerebrală asemănătoare pietruirii poate fi o caracteristică sugestivă, de exemplu pentru ATP6V0A2-CDG sau malformații cerebrale pentru DPAGT1-CDG [18]. Rareori, sunt prezente displazia corticală sau heterotopia. Hipoplazia pontocerebeloasă

**Tabelul I - Malformații ale SNC în CDG.**

MALFORMAȚII ALE SNC	TIPURILE DE CDG
PAHIGIRIA	ATP6V0A2, FKRP, FKTN, LARGE, POMGNT1, POMT2, POMT1
POLIMICROGRIE	B3GALNT2, POMGNT1, POMT1, POMT2
LIZENCEFALIE	B3GALNT2, FKRP, FKTN, ISPD, POMGNT1, POMT1, POMT2, TMEM5
DISPLAZIE CORTICALĂ	ISPD, POMGNT1, POMT2
ANOMALII ALE CORPULUI CALOS	ALG3, ALG6, COG2, COG4, FKRP, FKTN, ISPD
HIPOPLAZIE PONTOCEREBELARĂ	B3GALNT2 PMM2
ATROFIE CORTICALĂ	ALG1, ALG9, B4GALNT1, B3GALTL, COG1, COG2, COG4, COG5, COG7, COG8, DPAGT1, DPM1, FKTN, MOGS, NANS, NUS1, PGAP2, PIGG, PIGN, PIGT, POMT2, SLC35A2, SLC35C1, SLC39A8, SRD5A3, ST3GAL5, STT3A, STT3B, TMEM5, TRAPC11
VENTRICULOMEGALIE/HIDROCEFALIE	ALG12, ALG13, B3GALNT2, FKRP, FKTN, ISPD, NANS, POMGNT1, POMT2
DEREGLAREA MIELINIZĂRII	ALG2, ALG9, ALG13, DDOST, DPM1, PGAP1, PGM3, PIGA, SLC35A2
TROMBOZA SINUSURILOR VENOASE	PGM1, PMM2

este descrisă în PMM2- și B3GALNT2-CDG, iar tromboza sinusală venoasă, observată la pacienții cu PMM- și PGM1-CDG. Tulburările de mielinizare și atrofia progresivă a creierului, la rândul lor, sunt mai frecvent raportate în defectele de biosinteză

a glicozilfosfatidilinozitolului (GPI ancora). La majoritatea pacienților cu deficit de GPI, în absența malformațiilor corticale, prevalența și severitatea înaltă a epilepsiilor cu debut precoce se presupune că rezultă din defecte/deficiență de proteine ancorate. Anomaliile de dezvoltare a cerebelului, cum ar fi hipoplazia și atrofia, sunt o caracteristică importantă și comună a diferitelor forme de CDG (tab. II).

**Tabelul II - Anomaliile cerebelare în tipuri specifice de CDG.**

Atrofia cerebelară	Hipoplazie cerebelară	Chisturi cerebelare
ALG1	ALG1	B3GALNT2/ FKRP
ALG3	ALG3	FKTN
ALG6	DPM2	POMGNT1
ALG8	GMPPB	POMT1
ALG9	ISPD	POMT2
COG8	PGAP1	SRD5A3
DPM1	PIGA	
FKRP	PIGG	
FKTN	PIGT	
PIGN	PMM2	
PMM2	POMGNT1	
SLC35A2	POMT1	
SLC39A8	POMT2	
SRD5A3	VPS13B	
STT3A		
STT3B		
TRAPPC11		

Cel mai frecvent sunt descrise în PMM2-CDG și diverse tipuri de distroglicanopatii. Alte semne patognomonice sunt chisturile cerebeloase, care pot servi ca un indiciu de diagnostic pentru tulburările O-glicozilării, dar observat și în SRD5A3-CDG. Anomaliile substanței albe nu sunt printre cele mai tipice caracteristici ale CDG-urilor, însă ele au fost totuși observate la mai multe persoane afectate. În 2019, cele mai frecvente anomalii descrise la RMN cerebral la un grup de 15 pacienți (11 femei și 4 bărbați) cu SLC35A2-CDG au fost atrofia cerebrală cu mielinizare întârziată și hiperintensități anormale neomogene ale substanței albe, care păreau a fi neprogresive [18]. Prezența semnelor caracteristice pentru leucodistrofie în CDG a fost raportată recent de Larsen și colab. [19], însă această ipoteză a fost pusă sub semnul întrebării de către alții [20].

**Microcefalia**, ca și caracteristică a CDG-ului manifestată de obicei la naștere, este relatată la indivizii diagnosticați cu variante patogene în genele DPM2 [10], ALG11 [21], SLC35A2 [22], ALG1 [8], ALG3 [23], COG6-CDG [24] și COG2-CDG [25]. În 2019, Mulkey și colab., relatează un caz cu microcefalie depistată prenatal, în concordanță cu perturbare dezvoltării creierului fetal, caracteristică neraportată anterior a microcefaliei congenitale

în ALG11-CDG [26]. Biometria fetală la 20 de săptămâni de gestație nu a relevat abnormalități. În urma screeningului, la 36 de săptămâni de gestație, a fost observată microcefalia. Imagistica prin rezonanță magnetică fetală a evidențiat subțierea corticală, agenezia corpului calos și ventriculomegalie. Péanne și colab., a rezumat că microcefalia ar putea fi o caracteristică a sindromului Gillesen-Kaesbach-Nishimura, ALG9-CDG, ALG12-CDG, ATPVO2-CDG, COG1-CDG, COG4-CDG, COG7-CDG, DPAGT1-CDG, DPM1-CDG, MGAT2-CDG, NUS1-CDG, PGAP1-CDG, PGAP2-CDG, PGAP3-CDG, PIGY-CDG, RFT1-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG, ST3GAL5-CDG, STT3B, STT3B -CDG, TMEM5-CDG [4].

**Dizabilitatea intelectuală** este caracteristica frecvent observată în numeroase tipuri de CDG (PMM2-CDG, PIGA-CDG, ALG13-CDG, LARGE-CDG, DOLK-CDG). Gradul de afectare intelectuală variază de la ușor până la sever. În tipul PGM1-CDG, a fost relatat cazul unui băiat de 10 ani, cu afectare multisistemică, dar cu dizabilitate intelectuală ușoară [27]. Dezvoltarea cognitivă normală a fost raportată, de asemenea, la indivizi care suferă de ALG13-CDG [28]. Recent, a fost identificată o nouă variantă homozigotă, tipul ALG12-CDG (c.77T>A, p.Val26Asp), la o femeie de 25 de ani fără dizabilitate intelectuală. La toți acești pacienți, afectarea neurologică ușoară (sau lipsa) este o caracteristică neobișnuită care extinde fenotipul CDG cu implicare multiorganica [29].

**Ataxia**, reprezintă o caracteristică a CDG-urilor mai frecvent relatată în ALG6-CDG, COG8-CDG, DPM1-CDG, PMM2-CDG, COG4, COG5, GMPPB, MPDU1, NANS, PGM3, SLC35A1 și TRAPPC11 [7]. Ataxia și telangiectazia sunt semne clinice care caracterizează o tulburare neurodegenerativă cunoscută sub numele de Ataxie-telangiectazie, dar pot fi observate și în alte tulburări genetice, cum ar fi CDG. Aceste semne clinice, însoțite de retard mental, abnormalități oftalmologice, cerebelare și hipotonie sunt observate în SRD5A3-CDG, subtip extrem de rar, mondial fiind raportate doar 38 de cazuri [30]. În CDG, ataxia cel mai des este raportată în prezența hipoplaziei cerebeloase, mai ales în PMM2-CDG. Prin urmare, la pacienții care prezintă ataxie aparent cauzată de hipoplazie cerebeloasă de etiologie genetică necunoscută, se recomandă screeningul prin IEF sau măsurarea

activității enzimatică, atunci când profilul transferinei este normal sau neconcludent [31].

**Prezentare neuromusculară.** CDG se caracterizează printr-o heterogenitate de simptome neuromusculare. Mai multe tipuri de CDG combină simptomele miastenice cu alte semne de implicare a SNC. În distroglicanopatii de tip DPAGT1, care fac parte din CDG, sindromul miastenic implică afectarea membrilor superioare și inferioare [32]. Tipul ALG2-CDG determină debutul variabil al sindromului miastenic cu caracteristici miopatie. În ALG14-CDG, Cossins și colab. au identificat sindromul miastenic izolat cu afectarea brațelor și picioarelor cu debut în copilărie [33]. Mai târziu, s-au descris cinci pacienți diagnosticați cu ALG14-CDG, cu fenotip letal, iar caracteristicile clinice dominante au fost simptomele miastenice și miopatie cuplate cu atrofia cerebrală și epilepsie refractară. RMN-ul cerebral a evidențiat mielinizare întârziată cu atrofia fronto-parietală, pierderea substanței albe și ventriculomegalie. [34]. Tipurile DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG sunt asociate cu hipoglicozilarea alfadistroglicanului, manifestându-se prin nivel crescut al creatinkinazei și distrofie musculară. În același timp, distrofia musculară congenitală este, de asemenea, legată de următoarele gene: POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE, ISPD, GTDC2, B3GNT1, GMPPB, SGK196, TMEM5 [4]. Acest grup de distroglicanopatii pot varia ca fenotip de la sindromul Walker-Warburg, o formă severă, congenitală, cu implicare a creierului, până la forme mai ușoare de distrofii ale membrilor superioare și inferioare.

**Spasticitatea.** Cel mai adesea, Tulburările Congenitale ale Glicozilării sunt asociate cu hipotonie. Însă în tipul ST3GAL5-CDG, denumit sindromul „sare și piper”, este descrisă spasticitatea, asociată cu dizabilitate intelectuală severă, trăsături dismorfice, convulsii, scolioză, coreoatetoză și alterarea pigmentării dermice [35]. S-au raportat mutații în gena B4GALNT1 care codifică GM2/GD2/GA2 sintaza în asociere cu paraplegia spastică ereditară HSP26 [36]. Péanne și colab., menționează prezența tetraplegiei spastice în COG-CDG și hipertonie periferică în PIGP-CDG [4].

**Neuropatie periferică.** În general, neuropatiile periferice în CDG sunt frecvent etichetate ca fenotip asemănător bolii Charcot-Marie-Tooth. În PMM2-CDG, se relatează în 53% de pacienți, iar studiile de neurofiziologie au arătat o încetinire a

conducerii nervilor motori fără afectarea conducerii nervoase senzitive [37, 38]. În NGLY1-CDG, neuropatie periferică este asociată cu întârzierea globală a dezvoltării, hiperkinezii și alacrimia/hipolacrimia [39]. Pe baza studiilor experimentale, se sugerează că afectarea conducerii axonale și pierderea fibrelor nervoase mielinizate sunt responsabile pentru neuropatia periferică în acest tip de CDG.

**Tulburări de mișcare involuntare** pot fi semnificative pentru o gamă largă de patologii, în special de natură neurologică. Acestea sunt frecvent clasificate în: forme hiperkinetice (stereotipii, ticuri, tremor, coree, distonie) și hipokinetice (fenotip parkinsonian). În baza analizării detaliate a opt pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 28 de ani, diagnosticați cu CDG (PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG8-CDG, COG5-CDG), mișcările involuntare anormale au fost documentate începând din perioada copilăriei. Mișcările detectate au fost exacerbate de stres emoțional și oboseală. Se consideră că, tulburările de mișcare hiperkinetică în CDG, la moment, prezintă o frecvență mai înaltă. (tab. III) [40].

Tabelul III - Tulburări de mișcări în CDG

Tulburări de mișcare	Tipul de CDG																	
	B4GALNT1-CDG	ST3GAL5-CDG	PIG1-CDG	PIGN-CDG	PGAP1-CDG	TRAPP1-CDG	SRD5A3-CDG	MOGS-CDG	COG5-CDG	DDOST-CDG	DPAGT1-CDG	MGAT2-CDG	ALG13-CDG	ALG8-CDG	ALG6-CDG	ALG3-CDG	PMM2-CDG	NGLY1-CDG
Coree	+	+						+										
Atetoză	+	+																
Distonie	+	+	+	+			+											
Stereotipii		+						+		+								
Tremor	+	+								+	+							

### Episoade asemănătoare unui accident vascular cerebral (LES).

LES sunt frecvent descrise în PMM2-CDG, fiind raportate la 20-55% dintre pacienți. În neuroimagingul zonelor implicate nu corespund distribuției vasculare clasice, implicând predominant lobii temporal, parietal, occipital și substanța albă subcorticală [41]. Durata unui singur episod (stare confuzională, mono- sau hemipareză, disfazie, disfagie, deviație oculară conjugată, orbire) poate fi de la 1 oră până la câteva luni [42]. Recuperarea completă se observă la majoritatea pacienților, dar anomalii motorii reziduale pot persista în mod excepțional. De obicei, o bună hidratare și tratamentul epileptic sunt suficiente. Pe baza analizei observaționale, în 96 cazuri, Schiff și

colab., au concluzionat că LES a apărut la 12 pacienți (12,5%) ca o zonă localizată cu difuzie restricționată (edem citotoxic) [43]. Mecanismele patognomonice de apariție a LES în CDG sunt încă necunoscute.

### Tulburări de spectrul autistic (ASD)

Interacțiunile sociale anormale, interesele limitate și comportamentele stereotipice, repetitive, care sunt toate caracteristice ale tulburărilor din spectrul autismului (ASD), nu sunt manifestări tipice întâlnite în CDG. Ca urmare a descrierii unor noi tipuri de CDG, o legătură potențială între aceste manifestări și tulburările de glicozilare totuși a fost evidențiată [38]. Cele mai frecvente tipuri de CDG asociate cu ASD sunt prezentate în tabelul IV [44].

Tabelul IV - Tulburări de spectrul autistic ca manifestări ale CDG

Gena	Caracteristicile clinice
ALG6	Tulburări de tip autistic (comunicare anormală, dificultăți de interacțiune socială, episoade recurente de comportament repetitiv)
DOLK	Dizabilitate intelectuală și tulburări de spectrul autistic
SLC35A3	Epilepsie, artrogripoză, întârziere în dezvoltare și tulburări din spectrul autistic.

Retinita pigmentară nu este o caracteristică constantă a CDG-ului, însă se recomandă, includerea CDG-ului în algoritmul de diagnostic diferențial, în special în evaluarea pacienților cu convulsii, ataxie, areflexie, întârziere în dezvoltare (ALG6-CDG) sau să fie evaluată la indivizii diagnosticați cu PMM2-CDG (tab. V).

Tabelul V - Retinita pigmentoasă determinată de tulburări ale glicozilare.

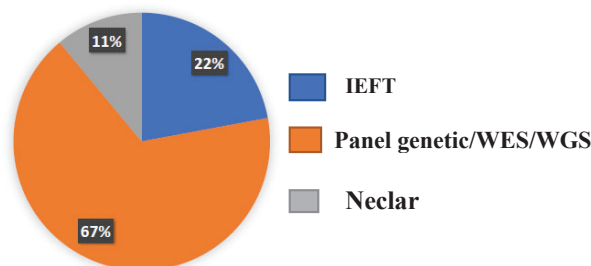
Tipul de CDG	Manifestările clinice
ALG6-CDG	Al doilea cel mai mare subtip de CDG, caracterizat prin retard psiho-motor. Accident cerebro-vascular și uneori enteropatie proteino-calorică. Au fost raportate, de asemenea, scăderea vascularizației retiniene, chiar și atrofia acesteia.
DHDDS-CDG	Primul caz de retinită pigmentoasă în DHDDS-CDG a fost confirmat în 2016 [114].
PMM2-CDG	Conform datelor lui Andréasson et al., pacienții cu CDG prezintă o tulburare degenerativă retiniană progresivă de tip retinită pigmentară determinate de tulburările glicozilării la nivelul reticulului endoplasmatic [117].
POMGNT1-CDG	În 2016, Wang și colab. au prezentat dovezi ale implicării glicozilării O-manozilului în apariția retinitei pigmentare izolate, determinate de mutații la nivelul genei POMGNT1. [118]

## CONCLUZII

Glicozilarea reprezintă un proces fiziologic extrem de important pentru interacțiunea celulară, structura membranei, imunitate, migrarea celulelor în

timpul dezvoltării fetale, etc. Perturbarea glicozilării determină afectare multisistemică cu fenotip heterogen. Prezentarea clinică și evoluția CDG sunt incredibil de variabile, de la retard fizic cu epilepsie până la coagulopatia subclinică [45]. Datorită posibilității de suprapunere a fenotipurilor, recunoașterea CDG-ului poate fi dificilă mai ales la vârsta fragedă, în stadiile incipiente ale bolii. Cu toate acestea, sunt descrise unele semne patognomonice, ca mameloane inversate și distribuția anormală a țesutului adipos subcutanat în regiune feselor sau suprapubian, hipoplazia cerebeloasă în PMM2-CDG; acalazia și alacrimia fără insuficiență suprarenală în GMPPA-CDG; fosfataza alcalină crescută în tulburările de sinteza a ancorei GPI și nistagmus vertical în PIGN-CDG, unghii aplastice/hipoplazice sau sindrom CHIME [46]. Tabloul clinic raportat în CDG, frecvent, este divizat în afectare multisistemică (SCV, sistemul endocrin și imunitar, tractul gastrointestinal, osteo-articular, tulburări de coagulare) sau prezentarea neurologică izolată. Definirea fenotipului specific unui anumit tip este împovărată de faptul că se cunosc foarte puțini pacienți pentru mai multe subtipuri de CDG. În paralel, din cauza diversității suplimentare a căilor de glicozilare implicate, procesul de diagnosticare a CDG devine din ce în ce mai complex. Primul pas în determinarea CDG, se realizează prin Focusarea izoelectrică a transferinei, care reprezintă metoda de elecție în screeningul CDG. Prin IEFT pot fi identificate CDG tip I și tip II, însă această metodă, nu are capacitatea de a determina toate subtipurile de CDG. Având în vedere heterogenitatea clinică, cel mai mare randament de diagnostic pentru CDG, se atribuie testării genetice folosind secvențierea exomului întreg/genom (WES/WGS) sau secvențierea pe panel de gene (fig.1). Aceste metode permit diagnosticarea, descoperirea tipurilor rare de CDG și identificarea mutațiilor de novo. Procesul de diagnostic genetic trebuie totuși susținut de analize clinice detaliate,

Figura. 1 Impactul metodelor de diagnostic în CDG



inclusiv examen fizic (prezența/absența unor trăsături dismorfice faciale, anomalii congenitale minore, cum ar fi brahidactilia, unghiile hipoplazice, mamelonele inversate), antecedentele familiale și obstetricale, evaluarea malformației congenitale majore (în special în sistemul nervos central), evaluarea oculară și neurologică detaliată (concentrată pe istoricul medical al convulsiilor) și constatările de laborator. Testele biochimice specializate, inclusiv măsurarea activităților enzimatiche, sau efectuarea unei analize aprofundate a profilului de glicozilare pot fi utilizate ca teste de confirmare a diagnosticului genetic [45,46]. În urma cercetărilor de-a lungul deceniilor, s-a constatat faptul că nu există tratament pentru 12 dintre formele de CDG [47].

Luând în considerare afectarea multisistemică și heterogenitatea clinică, criteriile clinice de suspiciune a CDG sunt foarte variate. Din punct de vedere neurologic, se recomandă ca CDG să fie luat în considerare în algoritmul de diagnosticul unui pacient care se prezintă cu o implicare multisistemică inexplicabilă, cuprinzând epilepsie de debut precoce și/sau convulsii febrile, retard de dezvoltare, malformații cerebrale și/sau trăsături dismorfice.

*Finanțat din PS „Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei bolilor genetice pentru generații sănătoase în Republica Moldova” [SCREENGEN, cifru: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS din 03.01.2022]*

\*

\*\*

## INTRODUCTION

The Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) represents a group of inborn errors of metabolism, determined by the pathogenic variants in the genes that encode the proteins involved in the glycosylation process. Their effect is expressed in most organ systems, predominantly in the central nervous system. From the

first case of CDG, reported in 1980 by Prof. Jaeken J., until now, thanks to the development of sequencing and metabolomics methods in the last decades this group of monogenic metabolic disorders has shown exponential growth. Currently, more than 160 types of CDG associated with approximately 210 phenotypes are described [2]. PMM2-CDG is the most common

type determined, with an incidence greater than 1/20,000 [3]. The true prevalence or incidence cannot be appreciated, due to the biological complexity and clinical heterogeneity of CDG, which determines the underdiagnosis of this group of pathologies. The variability of phenotype is determined by the 157 genes reported to be key elements in glycosylation disorders. Currently, around 2500 patients in Europe have been diagnosed with CDG [4].

Depending on the pathogenetic chain, this group of pathologies can be broadly classified into four categories: (I) N-glycosylation defects; (II) O-glycosylation defects; (III) GPI anchor biosynthesis defects and lipid glycosylation defects; and (IV) multiple defects in glycosylation pathways[5]. Impairment of the pathogenetic pathway of N-glycosylation is responsible for the development of at least 70 types of CDG [6].

Disturbance of glycosylation by affecting the structure of glycoproteins and their functionality caused a wide variety of multisystem suffering. The leading place of the most affected system with an impact on the patient's quality of life is attributed to the central nervous system. The neurological manifestations reported in CDG are: psychomotor retardation/intellectual disability(90-96%), epileptic seizures(11-12%), WEST syndrome, pathological EEG(69%),muscle hypotonia(92%),ataxia/ cerebellar syndrome (96%),neuropathy (53%),cerebellar atrophy (95%), strabismus (84%), retinitis pigmentosa (22%), nystagmus (9.5%), stroke-like thrombotic episodes (89.3%), dysmorphic features and others [7].

### **Epileptic encephalopathy**

The epileptic encephalopathy occurs in many types of CDG. The combination with the CDG can be a challenge in the diagnostic process because few patients are reported and there is no detailed description of the types of seizures they present. The etiology of seizures in the context of the CDG remains unclear and is assumed to be multifactorial. Early onset of epileptic encephalopathy was reported in 11% of confirmed cases of the PMM2-CDG type[8]. In ALG6-CDG, the most common type after PMM2-CDG, in 90% of cases epilepsy is accompanied by ataxia, proximal muscle weakness, behavioral disturbances, autism spectrum disorders and depressive symptoms. Seizures usually develop between 5 months and 2 years, are polymorphic (tonic-clonic seizures, partial complexes, atonic and

myoclonic) and partially respond to anticonvulsant treatment. According to literature data, 22% of 41 patients diagnosed with ALG6-CDG developed seizures refractory to treatment [9,10]. Mutations in the PIGA gene cause a group of glycosylation disorders with severe and less severe phenotypes, which correlate with the degree of reduction in enzyme activity [11]. Severe forms involve myoclonus and asymmetric suppression on the EEG, multiple abnormalities with a facial dysmorphism, and delayed myelination with restricted diffusion patterns in specific areas. Less severe forms are presented with intellectual disability and treatable seizures (dominant morphology: tonic, clonic and secondary generalized seizures), without facial dysmorphism [12,13]. Until 2020, a total of 76 patients diagnosed with PIGA-CDG with X-linked transmission have been reported, 8 of whom presented with myoclonic seizures by 3 months of age. On EEG, most patients presented a "burst-suppression" activity pattern or hypsarrhythmia. In the less severe forms, the frequency of seizures decreased after two years [14]. Apart from the mentioned CDG types related to special forms of epileptic encephalopathies, seizures resistant to anticonvulsant therapy are described in ALG2-CDG, ALG8-CDG, ALG9-CDG, ALG12-CDG, DPM1-CDG, MPDU1-CDG, DPAGT1-CDG [15]. Severe epileptic encephalopathies are thought to progress from Ohtahara syndrome and West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. The morphology of seizures can change with age. As there is a lack of long-term follow-up of CDG patients with epilepsy, its exact course cannot be determined. The tendency toward neurometabolic epilepsies has been reported to decrease in some affected individuals with age. Antiepileptic treatment in CDG does not deviate from treatment standards, depending on the semiology of seizures or the diagnosed epileptic syndrome [7].

### **Brain abnormalities**

Protein glycosylation is a process of primary importance in brain development. Considering the crucial role of glycoproteins in CNS function, the frequency and diversity of brain developmental abnormalities in CDG are understandable. Congenital anomalies of the CNS in CDG can be divided into cortical malformations, cerebral malformations, volume anomalies, myelination disorders and venous sinus thrombosis. Among the multitude of defects, disorders of neuronal migration such as lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, and neuronal

heterotopias are reported with the highest frequency in CDG. Congenital malformations, developmental abnormalities, as well as ventriculomegaly/hydrocephalus, and myelination disorders, are among the common features of several types of glycosylation disorders [16]. The most common, however, are corpus callosum abnormalities and cerebellar atrophy, usually progressive. Agenesis/hypoplasia of the corpus callosum appears to reveal a low diagnostic value for CDG, being described in approximately 200 different genetic syndromes [7].

Congenital disorders of O-glycosylation are mentioned as the prototype of the metabolic disorders associated with diverse defects of neuronal migration [16]. In general, the severe malformations are the most characteristic of muscular dystrophy syndromes-dystroglycanopathies. Among the multiple structural disorders of the brain - pachygyria, polymicrogyria, and lissencephaly need to be considered in the evaluation of suspected patients for CDG. The above-mentioned malformations can even be characteristic of certain types (tab. I). Lissencephaly cobblestone type II is known to be associated, in particular, with defects in O-glycosylation and is most frequently described in patients with variants of the POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE and FKR genes [17]. According to some authors, cobblestone-like cerebral dysgenesis can be a suggestive feature, for

example for ATP6V0A2-CDG or brain malformations for DPAGT1-CDG [18]. Rarely, cortical dysplasia or heterotopia are present. Pontocerebellar hypoplasia is described in PMM2- and B3GALNT2-CDG, and venous sinus thrombosis, is seen in the patients with PMM- and PGM1-CDG. Myelination disorders and progressive brain atrophy, in turn, are more commonly reported in glycosylphosphatidylinositol (GPI anchor) biosynthesis defects. In most GPI-deficient patients, in the absence of cortical malformations, the high prevalence and severity of early-onset epilepsies are thought to result from anchor protein defects/deficiency. Developmental abnormalities of the cerebellum, such as hypoplasia and atrophy, are an important and common feature of various forms of CDG (tab. II). They are most commonly described in PMM2-CDG and various types of dystroglycanopathies. Other pathognomonic signs are cerebellar cysts, which can serve as a diagnostic clue for the O-glycosylation disorders but also are seen in SRD5A3-CDG. White matter abnormalities are not among the most typical features of CDGs, but they have nevertheless been observed in several affected individuals. In 2019, the most common abnormalities described on brain MRI in a group of 15 patients (11 women and 4 men) with SLC35A2-CDG were cerebral atrophy with delayed myelination and abnormal inhomogeneous white matter hyperintensities, which appeared to be non-progressive [18]. The presence of characteristic signs of leukodystrophy in CDG was recently reported by Larsen et al., [19], but this hypothesis has been questioned by the others researchers [20].

**Microcephaly**, as a feature of CDG usually manifested at birth, is reported in individuals diagnosed with pathogenic variants in the genes DPM2 [10],

**Table I – Brain Malformations in CDG.**

BRAIN MALFORMATIONS	TYPE OF CDG
PACHYGYRIA	ATP6V0A2, FKR, FKTN, LARGE, POMGNT1, POMT2, POMT1
POLYMICROGYRIA	B3GALNT2, POMGNT1, POMT1, POMT2
LISSENCEPHALY	B3GALNT2, FKR, FKTN, ISPD, POMGNT1, POMT1, POMT2, TMEM5
CORTICAL DYSPLASIA	ISPD, POMGNT1, POMT2
ANOMALIES CORPUS CALLOSUM	ALG3, ALG6, COG2, COG4, FKR, FKTN, ISPD
PONTOCEREBELAR HYPOPLASIA	B3GALNT2 PMM2
CORTICAL ATROPHY	ALG1, ALG9, B4GALNT1, B3GALTL, COG1, COG2, COG4, COG5, COG7, COG8, DPAGT1, DPM1, FKTN, MOGS, NANS, NUS1, PGAP2, PIGG, PIGN, PIGT, POMT2, SLC35A2, SLC35C1, SLC39A8, SRD5A3, ST3GAL5, STT3A, STT3B, TMEM5, TRAPC11
VENTRICULOMEGALY/HYDROCEPHALY	ALG12, ALG13, B3GALNT2, FKR, FKTN, ISPD, NANS, POMGNT1, POMT2
MYELINIZATION DISORDERS	ALG2, ALG9, ALG13, DDOST, DPM1, PGAP1, PGM3, PIGA, SLC35A2
VENOUS SINUS THROMBOSIS	PGM1, PMM2

**Table II - Cerebellar Abnormalities in specific type of CDG.**

Cerebellar Atrophy	Cerebellar Hypoplasia	Cerebellar Cysts
ALG1	ALG1	B3GALNT2/ FKRP
ALG3	ALG3	FKTN
ALG6	DPM2	POMGNT1
ALG8	GMPPB	POMT1
ALG9	ISPD	POMT2
COG8	PGAP1	SRD5A3
DPM1	PIGA	
FKRP	PIGG	
FKTN	PIGT	
PIGN	PMM2	
PMM2	POMGNT1	
SLC35A2	POMT1	
SLC39A8	POMT2	
SRD5A3	VPS13B	
STT3A		
STT3B		
TRAPC11		

ALG11 [21], SLC35A2 [22], ALG1 [8], ALG3 [23], COG6 -CDG [24] and COG2-CDG [25]. In 2019, Mulkey et al., report a case with prenatally diagnosed microcephaly, consistent with fetal brain development disturbance, a previously unreported feature of congenital microcephaly in ALG11-CDG [26]. Fetal biometry at 20 weeks of gestation did not reveal any abnormalities. Following the screening, at 36 weeks of gestation, microcephaly was observed. Fetal magnetic resonance imaging revealed cortical thinning, corpus callosum agenesis, and ventriculomegaly. Péanne et al., summarized that microcephaly could be a feature of Gillesen-Kaesbach-Nishimura syndrome, ALG9-CDG, ALG12-CDG, ATPVO2-CDG, COG1-CDG, COG4-CDG, COG7-CDG, DPAGT1-CDG, DPM1-CDG, MGAT2-CDG, NUS1-CDG, PGAP1-CDG, PGAP2-CDG, PGAP3-CDG, PIGY-CDG, RFT1-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG, ST3GAL5-CDG, STT3B, STT3B-CDG, TMEM5-CDG [4].

**Intellectual disability** is a frequently observed feature in many types of CDG (PMM2-CDG, PIGA-CDG, ALG13-CDG, LARGE-CDG, DOLK-CDG). The degree of intellectual impairment varies from mild to severe. In the PGM1-CDG type, the case of a 10-year-old boy with multisystem involvement but with mild intellectual disability was reported [27]. Normal cognitive development has also been reported in individuals suffering from ALG13-CDG [28]. Recently, a new homozygous variant, type ALG12-CDG (c.77T>A, p.Val26Asp), was identified in a 25-year-old woman without intellectual disability. In all these patients, mild neurological impairment (or lack thereof) is an uncommon feature that extends the phenotype of CDG with multiorgan involvement [29].

**Ataxia**, is a feature of CDGs more commonly reported in ALG6-CDG, COG8-CDG, DPM1-CDG, PMM2-CDG, COG4, COG5, GMPPB, MPDU1, NANS, PGM3, SLC35A1 and TRAPPC11 [7]. Ataxia and telangiectasia are clinical signs that characterize a neurodegenerative disorder known as Ataxia-telangiectasia, but can also be seen in other genetic disorders, such as CDG. These clinical signs, accompanied by mental retardation, ophthalmological, cerebellar abnormalities, and hypotonia, are observed in SRD5A3-CDG, an extremely rare subtype, with only 38 cases reported worldwide [30]. In CDG, ataxia is most often

reported in the presence of cerebellar hypoplasia, especially in PMM2-CDG. Therefore, in patients presenting with ataxia apparently caused by cerebellar hypoplasia of unknown genetic etiology, screening by IEFT or measurement of enzyme activity is recommended when the transferrin profile is normal or inconclusive [31].

**Neuromuscular presentation.** CDG is characterized by heterogeneity of neuromuscular symptoms. Several types of CDG combine myasthenic symptoms with other signs of CNS involvement. In DPAGT1-type dystroglycanopathies, which are part of CDG, the myasthenic syndrome involves upper and lower limbs [32]. The ALG2-CDG type determines the variable onset of myasthenic syndrome with myopathic features. In ALG14-CDG, Cossins et al. identified isolated myasthenic syndrome with the involvement of arms and legs in childhood-onset [33]. Later, five patients diagnosed with ALG14-CDG were described, with a lethal phenotype, and the dominant clinical features were myasthenic and myopathic symptoms coupled with cerebral atrophy and refractory epilepsy. Brain MRI revealed delayed myelination with fronto-parietal atrophy, white matter loss, and ventriculomegaly. [34]. DPM1-CDG, DPM2-CDG, and DPM3-CDG types are associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan, manifested by elevated creatine kinase and muscular dystrophy. At the same time, Congenital Muscular Dystrophy is also linked to the following genes: POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE, ISPD, GTDC2, B3GNT1, GMPPB, SGK196, TMEM5 [4]. This group of dystroglycanopathies can range in phenotype from Walker-Warburg syndrome, a severe, congenital form involving the brain, to milder forms of upper and lower limb dystrophies.

**Spasticity.** Most often, Congenital Glycosylation Disorders are associated with hypotonia. However, in the type, ST3GAL5-CDG, called “salt and pepper” syndrome, spasticity is described, as associated with severe intellectual disability, dysmorphic features, seizures, scoliosis, choreoathetosis, and alteration of dermal pigmentation [35]. Mutations in the gene have been reported in B4GALNT1 encoding GM2/GD2/GA2 synthase in association with HSP26 hereditary spastic paraplegia [36]. Péanne et al., mention the presence of spastic tetraplegia in COG-CDG and peripheral hypertonia in PIGP-CDG [4].

**Peripheral neuropathy.** In general, peripheral neuropathies in CDG are frequently labeled as a Charcot-Marie-Tooth disease-like phenotype. In PMM2-CDG, it is reported in 53% of patients, and neurophysiological studies have shown slowing of motor nerve conduction without affecting sensory nerve conduction [37, 38]. In NGLY1-CDG, peripheral neuropathy is associated with global developmental delay, hyperkinesias, and alacrimia/hypolacrimia [39]. Based on experimental studies, it is suggested that impaired axonal conduction and loss of myelinated nerve fibers are responsible for the peripheral neuropathy in this type of CDG.

**Involuntary movement disorders** can be significant for a wide range of pathologies, especially of a neurological nature. These are frequently classified into hyperkinetic forms (stereotypies, tics, tremors, chorea, dystonia) and hypokinetic (parkinsonian phenotype). Based on a detailed analysis of eight patients, aged 2 to 28 years, diagnosed with CDG (PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG8-CDG, COG5-CDG), abnormal involuntary movements were documented starting in childhood. The detected movements were exacerbated by emotional stress and fatigue. Hyperkinetic movement disorders in CDG are currently considered to have a higher frequency. (tab. III) [40].

**Stroke-like episodes (SLE).**

SLE is frequently described in PMM2-CDG, being reported in 20-55% of patients. In neuroimaging, the involved areas do not correspond to the classic vascular distribution, predominantly involving the temporal, parietal, occipital lobes, and subcortical white matter [41]. The duration of a single episode (confusional state, mono- or hemiparesis, dysphasia, dysphagia, conjugate ocular deviation, blindness) can be from 1 hour to several months [42]. Complete recovery is seen in most patients, but residual motor abnormalities may exceptionally persist. Good hydration and epileptic treatment are usually

sufficient. Based on the observational analysis, in 96 cases, Schiff et al. concluded that SLE appeared in 12 patients (12.5%) as a localized area with restricted diffusion (cytotoxic edema) [43]. The pathognomonic mechanisms of SLE in CDG are still unknown.

**Autistic spectrum disorders (ASD).**

Abnormal social interactions, limited interests, and stereotyped, repetitive behaviors are all characteristic of autism spectrum disorders (ASD), they are not typical manifestations found in CDG. As a result of the description of new types of CDG, a potential link between these manifestations and glycosylation disorders was however highlighted [38], The most common types of CDG associated with ASD are shown in table IV [44].

**Retinitis pigmentosa** is not a constant feature of CDG, but it is recommended to include CDG in the differential diagnosis algorithm, especially in the evaluation of patients with seizures, ataxia, areflexia, development delay (ALG6-CDG) and needs to be evaluated in the patients with PMM2-CDG (tab. V).

**CONCLUSIONS**

Glycosylation is an extremely important physiological process for cell interaction, membrane structure, immunity, cell migration during fetal development, etc. Disturbance of glycosylation causes multisystemic damage with heterogeneous phenotype. The clinical presentation and course of CDG are incredibly variable, ranging from physical retardation with epilepsy to subclinical coagulopathy [45]. Due to the possibility of overlapping phenotypes, recognition of CDG can be difficult especially at a young age, in the early stages of the disease. However, some pathognomonic signs are described, such as inverted nipples and abnormal distribution of subcutaneous adipose tissue in the buttock or suprapubic region, cerebellar hypoplasia in PMM2-CDG; achalasia and alacrimia without adrenal insufficiency in GMPPA-CDG; elevated alkaline phosphatase in GPI anchor synthesis disorders and vertical nystagmus in PIGN-CDG, aplastic/hypoplastic nails or CHIME

**Table III – Movement disorders in CDG**

Movement disorders	Type of CDG																		
	NGLY1-CDG	PMM2-CDG	ALG3-CDG	ALG6-CDG	ALG8-CDG	ALG13-CDG	MGA12-CDG	DPAGT1-CDG	DDOST-CDG	COG5-CDG	MOGS-CDG	SRD5A3-CDG	TRAPP1-CDG	PGAP1-CDG	PIGN-CDG	PIGV-CDG	ST3GAL5-CDG	B4GALNT1-CDG	
Chorea	+	+		+	+	+													
Atetosis	+	+		+															
Dystonia	+	+	+	+							+								+
Stereotypies		+		+			+							+					
Tremor	+	+		+				+	+				+		+				+

**Table IV - Autistic spectrum disorders in CDG**

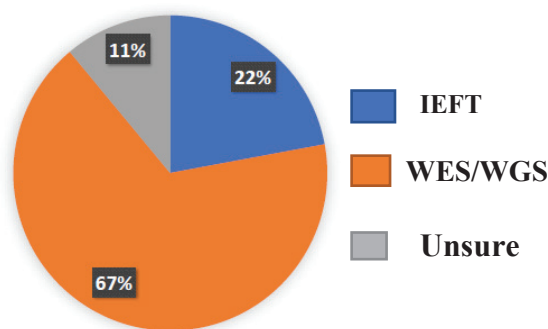
Gene	Clinical manifestation
ALG6	Autistic features (abnormal communication, social interaction difficulties, recurrent episodes of repetitive behavior)
DOLK	Intellectual disability and autism spectrum disorder
SLC35A3	Epilepsy, arthrogryposis, developmental delay and autism spectrum disorders



**Table V - Retinites pigmentosa as a feature of CDG.**

Type of CDG	Clinical manifestations
ALG6-CDG	The second largest subtype of CDG, characterized by psychomotor retardation. Cerebro-vascular accident and sometimes protein-caloric enteropathy. Decreases have also been reported retinal vasculature, even its atrophy.
DHDDS-CDG	The first case of retinitis pigmentosa in DHDDS-CDG was confirmed in 2016
PMM2-CDG	According to the data of Andréasson et al., patients with CDG present a progressive retinal degenerative disorder of the type retinitis pigmentosa determined by glycosylation disorders at the level of the endoplasmic reticulum
POMGNT1-CDG	In 2016, Wang et al. presented evidence of the involvement of O-mannosyl glycosylation in the development of retinitis pigmentosa isolated, determined by mutations in the POMGNT1 gene.

syndrome [46]. The clinical picture reported in CDG is often divided into multisystem impairment (CVS, endocrine and immune system, gastrointestinal tract, osteoarticular, and coagulation disorders) or isolated neurological presentation. Defining the type-specific phenotype is hampered by the fact that very few patients are known for many CDG subtypes. In parallel, due to the additional diversity of glycosylation pathways involved, the diagnostic process of CDG becomes increasingly complex. The first step in the determination of CDG is performed by the isoelectric focussing of transferrin, which is the method of choice in CDG screening. Through IEFT, CDG type I and type II can be identified, but this method does not have the ability to determine all subtypes of CDG. Given the clinical heterogeneity, the highest diagnostic yield for CDG is attributed to genetic testing using whole exome/genome sequencing (WES/WGS) or gene panel sequencing (fig.1). These methods allow diagnosis, the discovery of rare types of CDG and identification of de novo mutations. The genetic diagnostic process must however be supported by detailed clinical analysis, including a physical examination (presence/absence of facial dysmorphic features, minor congenital anomalies such

**Figure. 1 The impact of diagnostic methods in CDG.**

as brachydactyly, hypoplastic nails, inverted nipples), family and obstetric history, assessment of major congenital malformation (especially in the central nervous system), detailed ocular and neurological assessment (focusing on the medical history of seizures) and laboratory findings. Specialized biochemical tests, including measurement of enzyme activities, or performing an in-depth analysis of the glycosylation profile can be used as tests to confirm the genetic diagnosis [45,46]. After decades of research, there is no treatment for only 12 forms of CDG [47].

Considering the multisystem involvement and the clinical heterogeneity, the clinical criteria for suspicion of CDG are very varied. Neurologically, it is recommended that CDG be considered in the diagnostic algorithm of a patient presenting with unexplained multisystem involvement, including early-onset epilepsy and/or febrile seizures, developmental delay, brain malformations, and/or dysmorphic features.

*Funded from the PS "Genomic and Metabolomic Medicine in the service of the prevention of genetic diseases for healthy generations in the Republic of Moldova" [SCREENGEN, code: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS of 03.01.2022]*

## BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY:

1. Jaeken, J., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Casaer, P. et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome?: 90. *Pediatr Res* 14, 179 (1980). <https://doi.org/10.1203/00006450-198002000-00117>
2. Francisco, R.; Brasil, S.; Pascoal, C.; Jaeken, J.; Liddle, M.; Videira, P.A.; dos Reis Ferreira, V. The Road to Successful People-Centric Research in Rare Diseases: The Web-Based Case Study of the Immunology and Congenital Disorders of Glycosylation Questionnaire (ImmunoCDGQ). *Orphanet J. Rare Dis.* 2022, 17, 134
3. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000;16(5):386-394;
4. Péanne, R.; de Lonlay, P.; Foulquier, F.; Kornak, U.; Lefeber, D.J.; Morava, E.; Pérez, B.; Seta, N.; Thiel, C.; van Schaftingen, E.; et al. Congenital Disorders of Glycosylation (CDG): Quo Vadis? *Eur. J. Med. Genet.* 2018, 61, 643–663;
5. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S., Pascoal C., Dos Reis Ferreira V., Morava E., Jaeken J. The challenge of CDG diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 126:1–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003;

6. Jaeken J., Peanne R. What is new in CDG? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017;40: 569–586.
7. Paprocka J., Jezela-Stanek A., Tyłki-Szymańska A., Grunewald S. Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective. *Brain Sci.* 2021 Jan; 11(1): 88. doi: 10.3390/brainsci11010088;
8. Fiumara A., Barone R., Del Campo G., Striano P., Jaeken J. Early-Onset Epileptic Encephalopathy in infants with different forms of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) *Brain Dev.* 2017;39:366–367. doi: 10.1016/j.braindev.2016.11.008.
9. Gardeitchik T., Wyckmans J., Morava E. Complex phenotypes in inborn errors of metabolism. *Pediatr. Clin.* 2018;65:375–388. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.012.
10. Morava E., Tiemes V., Thiel C., Seta N., de Lonlay P., de Klerk H., Mulder M., Rubio-Gozalbo E., Visser G., van Hasselt P., et al. ALG6-CDG: A recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies. *Inherit. Metab. Dis.* 2016;39:713–723.
11. Kato M., Saito H., Murakami Y., Kikuchi K., Watanabe S., Iai M., Miya K., Matsuura R., Takayama R., Ohba C., et al. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82:1587–1596.
12. Olson H.E., Kelly M.K., LaCoursiere C.M., Pinsky R., Tambunan D., Shain C., Ramgopal S., Takeoka M., Libenson M.H., Julich K., et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann. Neurol.* 2017;81:419–429. doi: 10.1002/ana.24883
13. Tarailo-Graovac M., Sinclair G., Stockler-Ipsiroglu S., Van Allen M., Rozmus J., Shyr C., Biancheri R., Oh T., Sayson B., Lafek M., et al. The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015;10:23. doi: 10.1186/s13023-015-0243-8.
14. Kim Y.O., Yang J.H., Park C., Kim S.K., Kim M.K., Shin M.G., Woo Y.J. A novel PIGA mutation in a family with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016;38:750–754
15. Gilfix B.M. Congenital disorders of glycosylation and the challenge of rare diseases. *Hum. Mutat.* 2019;40: 1010–1012.
16. Schiller S., Rosewich H., Grünewald S., Gärtner J. Inborn errors of metabolism leading to neuronal migration defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020;43:145–155
17. Devisme L., Bouchet C., Gonzalès M., Alanio E., Bazin A., Bessières B., Bigi N., Blanchet P., Bonneau D., Bonnières M., et al. Cobblestone lissencephaly: Neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain.* 2012;135 Pt 2:469–482.
18. Vals M.A., Ashikov A., Ilves P., Loorits D., Zeng Q., Barone R., Huijben K., Sykut-Cegielska J., Diogo L., Elias A.F., et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 553–564.
19. Larsen K.B., Bayat A., Møller R.S., Maroun L.L., Lund E.L. First report of the neuropathological findings in a patient with leukodystrophy and compound heterozygous variants in the PIGT gene. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019;45: 732–735.
20. Mierzewska H., Jezela-Stanek A. Is leucodystrophy really a feature of PIGT-CDG? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2020;46: 615–616.
21. Thiel C., Rind N., Popovici D., Hoffmann G.F., Hanson K., Conway R.L., Adamski C.R., Butler E., Scanlon R., Lambert M., et al. Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 485–487.
22. Ng B.G., Sosicka P., Agadi S., Almannai M., Bacino C.A., Barone R., Botto L.D., Burton J.E., Carlston C., Chung B.H., et al. SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported individuals. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 908–925.
23. Himmelreich N., Dimitrov B., Geiger V., Zielonka M., Hutter A.M., Beedgen L., Hüllen A., Breuer M., Peters V., Thiemann K.C., et al. Novel variants and clinical symptoms in four new ALG3-CDG patients, review of the literature, and identification of AAGRP-ALG3 as a novel ALG3 variant with alanine and glycine-rich N-terminus. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 938–951.
24. Li G., Xu Y., Hu X., Li N., Yao R., Yu T., Wang X., Guo W., Wang J. Compound heterozygous variants of the COG6 gene in a Chinese patient with deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG) *Eur. J. Med. Genet.* 2019; 62: 44–46.
25. Kodera H., Ando N., Yuasa I., Wada Y., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Saitoh S., Matsumoto N., Saito H. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin. Genet.* 2015; 87: 455–460.
26. Mulkey S.B., Ng B.G., Vezina G.L., Bulas D.I., Wolfe L.A., Freeze H.H., Ferreira C.R. Arrest of Fetal Brain Development in ALG11-Congenital Disorder of Glycosylation. *Pediatr. Neurol.* 2019; 94:64–69.
27. Ondruskova N., Honzik T., Vondrackova A., Tesarova M., Zeman J., Hansikova H. Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014;35:137–141.
28. Gadomski T.E., Bolton M., Alfadhel M., Dvorak C., Ogunsakin O.A., Nelson S.L., Morava E. ALG13-CDG in a male with seizures, normal cognitive development, and normal transferrin isoelectric focusing. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017;173:2772–2775.
29. de la Morena-Barrio M.E., Sabater M., de la Morena-Barrio B., Ruhaak R.L., Miñano A., Padilla J., Toderici M., Roldán V., Gimeno J.R., Vicente V., et al. ALG12-CDG: An unusual patient without intellectual disability and facial dysmorphism, and with a novel variant. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020;8:e1304.
30. Hesam nabavizadeh, Rafat Noeiaghdam, Leila Johari, et al. A rare case of SRD5A3-CDG in a patient with ataxia and telangiectasia: A case report. *Authorea.* June 27, 2022.
31. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, Knoers NA, Morava E, Lefeber DJ. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007 Oct; 254 (10):1356-8. doi: 10.1007/s00415-007-0546-3. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17694350
32. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A., Rush J., Waechter C.J., Raymond K.M., Willer T., Campbell K.P., Freeze H.H., Mehta L. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:345–351
33. Cossins J., Belaya K., Hicks D., Salih M.A., Finlayson S., Carboni N., Liu W.W., Maxwell S., Zoltowska K., Farsani G.T., et al. Congenital myasthenic syndromes due to a mutations in ALG2 and ALG14. *Brain J. Neurol.* 2013;136: 944–956.
34. Schorling D.C., Rost S., Lefeber D.J., Brady L., Müller C.R., Korinthenberg R., Tarnopolsky M., Bönnemann C.G., Rodenburg R.J., Bugiani M., et al. Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology.* 2017;89: 657–664.
35. Bowser L.E., Young M., Wenger O.K., Ammous Z., Brigatti K.W., Carson V.J., Moser T., Deline J., Aoki K., Morlet T., et al. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126: 475–488.
36. Trincherà M., Parini R., Indelicato R., Domenighini R., dall’Oli F. Diseases of ganglioside biosynthesis: An expanding group of congenital disorders of glycosylation. *Mol. Genet. Metab.*

- 2018;124: 230–237.
37. Altassan R., Péanne R., Jaeken J., Barone R., Bidet M., Borgel D., Brasil S., Cassiman D., Cechova A., Coman D. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 5–28.
  38. Freeze H.H., Eklund E.A., Ng B.G., Patterson M.C. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015;38: 105–125.
  39. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; Seattle, WA, USA: 2018. pp. 1993–2020.
  40. Mostile G., Barone R., Nicoletti A., Rizzo R., Martinelli D., Sturiale L., Fiumara A., Jankovic J., Zappia M. Hyperkinetic movement disorders in congenital disorders of glycosylation. *Eur. J. Neurol.* 2019;26: 1226–1234.
  41. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116: 4–12.
  42. Izquierdo-Serra M., Martínez-Monseny A.F., López L., Carrillo-García J., Edo A., Ortigoza-Escobar J.D., García Ó., Cancho-Candela R., Carrasco-Marina M.L., Gutiérrez-Solana L.G., et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:619.
  43. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N., Bidet M., Bloch C., Boddart N., Borgel D., et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J. Med. Genet.* 2017; 54: 843–851.
  44. Dwyer C.A., Esko J.D. Glycan susceptibility factors in autism spectrum disorders. *Mol. Asp. Med.* 2016;51: 104–114.
  45. Funke S., Gardeitchik T., Kouwenberg D., Mohamed M., Wortmann S.B., Korsch E., Adamowicz M., Al-Gazali L., Wevers R.A., Horvath A., et al. Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013;161 A: 578–584.
  46. Jezela-Stanek A., Mierzevska H., Szczepanik E. Vertical nystagmus as a feature of PIGN-related glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 196: 106033.
  47. Nina Ondruskova, Anna Cechova, Hana Hansikova, Tomas Honzik, Jaak Jaeken, Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1865, Issue 1, 2021, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129751>.
  48. Jaeken, J., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Casaer, P. et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome?: 90. *Pediatr Res* 14, 179 (1980). <https://doi.org/10.1203/00006450-198002000-00117>
  49. Francisco, R.; Brasil, S.; Pascoal, C.; Jaeken, J.; Liddle, M.; Videira, P.A.; dos Reis Ferreira, V. The Road to Successful People-Centric Research in Rare Diseases: The Web-Based Case Study of the Immunology and Congenital Disorders of Glycosylation Questionnaire (ImmunoCDGQ). *Orphanet J. Rare Dis.* 2022, 17, 134
  50. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000;16(5):386–394;
  51. Péanne, R.; de Lonlay, P.; Foulquier, F.; Kornak, U.; Lefeber, D.J.; Morava, E.; Pérez, B.; Seta, N.; Thiel, C.; van Schaftingen, E.; et al. Congenital Disorders of Glycosylation (CDG): Quo Vadis? *Eur. J. Med. Genet.* 2018, 61, 643–663;
  52. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S., Pascoal C., Dos Reis Ferreira V., Morava E., Jaeken J. The challenge of CDG diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 126:1–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003;
  53. Jaeken J., Peanne R. What is new in CDG? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017;40: 569–586.
  54. Paprocka J., Jezela-Stanek A., Tylki-Szymańska A., Grunewald S. Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective. *Brain Sci.* 2021 Jan; 11(1): 88. doi: 10.3390/brainsci11010088;
  55. Fiumara A., Barone R., Del Campo G., Striano P., Jaeken J. Early-Onset Epileptic Encephalopathy in infants with different forms of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) *Brain Dev.* 2017;39:366–367. doi: 10.1016/j.braindev.2016.11.008.
  56. Gardeitchik T., Wyckmans J., Morava E. Complex phenotypes in inborn errors of metabolism. *Pediatr. Clin.* 2018;65:375–388. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.012.
  57. Morava E., Tiemes V., Thiel C., Seta N., de Lonlay P., de Klerk H., Mulder M., Rubio-Gozalbo E., Visser G., van Hasselt P., et al. ALG6-CDG: A recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies. *Inherit. Metab. Dis.* 2016;39:713–723.
  58. Kato M., Saito H., Murakami Y., Kikuchi K., Watanabe S., Iai M., Miya K., Matsuura R., Takayama R., Ohba C., et al. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82:1587–1596.
  59. Olson H.E., Kelly M.K., LaCoursiere C.M., Pinsky R., Tambunan D., Shain C., Ramgopal S., Takeoka M., Libenson M.H., Julich K., et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann. Neurol.* 2017;81:419–429. doi: 10.1002/ana.24883
  60. Tarailo-Graovac M., Sinclair G., Stockler-Ipsiroglu S., Van Allen M., Rozmus J., Shyr C., Biancheri R., Oh T., Sayson B., Lafek M., et al. The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015;10:23. doi: 10.1186/s13023-015-0243-8.
  61. Kim Y.O., Yang J.H., Park C., Kim S.K., Kim M.K., Shin M.G., Woo Y.J. A novel PIGA mutation in a family with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016;38:750–754
  62. Gilflix B.M. Congenital disorders of glycosylation and the challenge of rare diseases. *Hum. Mutat.* 2019;40: 1010–1012.
  63. Schiller S., Rosewich H., Grunewald S., Gärtner J. Inborn errors of metabolism leading to neuronal migration defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020;43:145–155
  64. Devisme L., Bouchet C., Gonzalès M., Alanio E., Bazin A., Bessières B., Bigi N., Blanchet P., Bonneau D., Bonnières M., et al. Cobblestone lissencephaly: Neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain.* 2012;135 Pt 2:469–482.
  65. Vals M.A., Ashikov A., Ilves P., Loorits D., Zeng Q., Barone R., Huijben K., Sykut-Cegielska J., Diogo L., Elias A.F., et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 553–564.
  66. Larsen K.B., Bayat A., Møller R.S., Maroun L.L., Lund E.L. First report of the neuropathological findings in a patient with leukodystrophy and compound heterozygous variants in the PIGT gene. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019;45: 732–735.
  67. Mierzevska H., Jezela-Stanek A. Is leucodystrophy really a feature of PIGT-CDG? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2020;46: 615–616.
  68. Thiel C., Rind N., Popovici D., Hoffmann G.F., Hanson K.,

- Conway R.L., Adamski C.R., Butler E., Scanlon R., Lambert M., et al. Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 485–487.
69. Ng B.G., Sosicka P., Agadi S., Almannai M., Bacino C.A., Barone R., Botto L.D., Burton J.E., Carlston C., Chung B.H., et al. SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported Individuals. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 908–925.
70. Himmelreich N., Dimitrov B., Geiger V., Zielonka M., Hutter A.M., Beedgen L., Hüllen A., Breuer M., Peters V., Thiemann K.C., et al. Novel variants and clinical symptoms in four new ALG3-CDG patients, review of the literature, and identification of AAGRP-ALG3 as a novel ALG3 variant with alanine and glycine-rich N-terminus. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 938–951.
71. Li G., Xu Y., Hu X., Li N., Yao R., Yu T., Wang X., Guo W., Wang J. Compound heterozygous variants of the COG6 gene in a Chinese patient with deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG) *Eur. J. Med. Genet.* 2019; 62: 44–46.
72. Kodera H., Ando N., Yuasa I., Wada Y., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Saitoh S., Matsumoto N., Saito H. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin. Genet.* 2015; 87: 455–460.
73. Mulkey S.B., Ng B.G., Vezina G.L., Bulas D.I., Wolfe L.A., Freeze H.H., Ferreira C.R. Arrest of Fetal Brain Development in ALG11-Congenital Disorder of Glycosylation. *Pediatr. Neurol.* 2019; 94:64–69.
74. Ondruskova N., Honzik T., Vondrackova A., Tesarova M., Zeman J., Hansikova H. Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014;35:137–141.
75. Gadomski T.E., Bolton M., Alfarhel M., Dvorak C., Ogunsakin O.A., Nelson S.L., Morava E. ALG13-CDG in a male with seizures, normal cognitive development, and normal transferrin isoelectric focusing. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017;173:2772–2775.
76. de la Morena-Barrio M.E., Sabater M., de la Morena-Barrio B., Ruhaak R.L., Miñano A., Padilla J., Toderici M., Roldán V., Gimeno J.R., Vicente V., et al. ALG12-CDG: An unusual patient without intellectual disability and facial dysmorphism, and with a novel variant. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020;8:e1304.
77. Hesam nabavizadeh, Rafat Noeiaghdam, Leila Johari, et al. A rare case of SRD5A3-CDG in a patient with ataxia and telangiectasia: A case report. *Authorea.* June 27, 2022.
78. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, Knoers NA, Morava E, Lefeber DJ. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007 Oct; 254 (10):1356-8. doi: 10.1007/s00415-007-0546-3. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17694350
79. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A., Rush J., Waechter C.J., Raymond K.M., Willer T., Campbell K.P., Freeze H.H., Mehta L. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:345–351
80. Cossins J., Belaya K., Hicks D., Salih M.A., Finlayson S., Carboni N., Liu W.W., Maxwell S., Zoltowska K., Farsani G.T., et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain J. Neurol.* 2013;136: 944–956.
81. Schorling D.C., Rost S., Lefeber D.J., Brady L., Müller C.R., Korinthenberg R., Tarnopolsky M., Bönnemann C.G., Rodenburg R.J., Bugiani M., et al. Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology.* 2017;89: 657–664.
82. Bowser L.E., Young M., Wenger O.K., Ammous Z., Brigatti K.W., Carson V.J., Moser T., Deline J., Aoki K., Morlet T., et al. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126: 475–488.
83. Trinchera M., Parini R., Indelicato R., Domenighini R., dall’Oli F. Diseases of ganglioside biosynthesis: An expanding group of congenital disorders of glycosylation. *Mol. Genet. Metab.* 2018;124: 230–237.
84. Altassan R., Péanne R., Jaeken J., Barone R., Bidet M., Borgel D., Brasil S., Cassiman D., Cechova A., Coman D. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 5–28.
85. Freeze H.H., Eklund E.A., Ng B.G., Patterson M.C. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015;38: 105–125.
86. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; Seattle, WA, USA: 2018. pp. 1993–2020.
87. Mostile G., Barone R., Nicoletti A., Rizzo R., Martinelli D., Sturiale L., Fiumara A., Jankovic J., Zappia M. Hyperkinetic movement disorders in congenital disorders of glycosylation. *Eur. J. Neurol.* 2019;26: 1226–1234.
88. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116: 4–12.
89. Izquierdo-Serra M., Martínez-Monseny A.F., López L., Carrillo-García J., Edo A., Ortigoza-Escobar J.D., García Ó., Cancho-Candela R., Carrasco-Marina M.L., Gutiérrez-Solana L.G., et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:619.
90. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N., Bidet M., Bloch C., Boddaert N., Borgel D., et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J. Med. Genet.* 2017; 54: 843–851.
91. Dwyer C.A., Esko J.D. Glycan susceptibility factors in autism spectrum disorders. *Mol. Asp. Med.* 2016;51: 104–114.
92. Funke S., Gardeitchik T., Kouwenberg D., Mohamed M., Wortmann S.B., Korsch E., Adamowicz M., Al-Gazali L., Wevers R.A., Horvath A., et al. Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013;161 A: 578–584.
93. Jezela-Stanek A., Mierzewska H., Szczepanik E. Vertical nystagmus as a feature of PIGN-related glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 196: 106033.
94. Nina Ondruskova, Anna Cechova, Hana Hansikova, Tomas Honzik, Jaak Jaeken, Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1865, Issue 1, 2021, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129751>.

## Polimorfism clinic și citogenetic în sindromul Klinefelter

### Clinical and cytogenetic polymorphism in Klinefelter syndrome

Stela Racoviță

#### REZUMAT

---

Sindromul Klinefelter (SK) este o patologie genetică cromozomială determinată de polisomia X la bărbat, cel mai frecvent trisomia XXY, caracterizată prin prezența suplimentară a unui (mai rar mai multor) cromozomi X la o persoană de sex masculin. **Scopul** este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic al SK în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică pentru realizarea unui diagnostic precoce. **Material și metode:** Studiul a cuprins cercetarea rezultatelor citogenetice a pacienților cu SK din populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2007 – 2020. Examenul citogenetic s-a realizat prin tehnica clasică de marcaj G, pentru raportarea rezultatelor a fost utilizată nomenclatura conform ISCN 2016 (*International System of Cytogenetic Nomenclature*). **Rezultate:** Sindromul Klinefelter a fost confirmat citogenetic la 81 de pacienți. Cea mai frecventă variantă citogenetică diagnosticată a fost trisomia liberă omogenă 47,XXY în 89,8%, urmată de formele: mozaică 47,XXY/46,XY: - 3,3%, polisomiile X-Y (varianta 48,XXYY-1,7% și pentasomia - 49,XXXXY: -1,7%) și variantele cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomiali (47,XXY,inv(5): -1,7%) și cea asociată cu translocatie robertsoniană (47,XXY,rob(13:14): -1,7%). Majoritatea pacienților au fost diagnosticați în perioada adultă la vârsta de 20-29 ani, (30,4%) pacienți; la vârsta de 30-39 ani, (32,1%) și doar 4 pacienți (13,6%) au fost diagnosticați în perioada copilăriei fragede. **Concluzie:** Stabilirea diagnosticului cât mai timpuriu a subiecților cu SK permite inițierea tratamentului adecvat și, respectiv, prevenirea complicațiilor posibile cât și minimalizarea impactului negativ psiho-social.

**Cuvinte cheie:** Sindromul Klinefelter, 47, XXY, citogenetic, cariotip

#### SUMMARY

---

Klinefelter syndrome (KS) is a chromosomal genetic pathology determined by polysomy X in men, most commonly trisomy XXY, characterized by the additional presence of one (rarely several) X chromosomes in a male person. **Background:** is to study the peculiarities of the clinical and cytogenetic polymorphism of Klinefelter Syndrome in different periods of ontogenetic development for an early diagnosis of children. **Material and methods:** The study included the research of the cytogenetic results of patients with KS from the population of the Republic of Moldova during the years 2007 - 2020. The cytogenetic examination was carried out using the classic G-marking technique, for reporting the results, the nomenclature according to ISCN 2016 (*International System of Cytogenetic Nomenclature*) was used. **Results:** Klinefelter's syndrome was confirmed cytogenetically in 81 patients. The most common cytogenetic variant diagnosed was homogeneous free trisomy 47,XXY in 89,8%, followed by mosaic form 47, XXY/46, XY: - 3,3%, polysomy X (variant 48, XXYY: - 1,7% and pentasomia - 49, XXXXY: 1,7%). The majority of patients were diagnosed in adulthood at the age of 20-29 years, (30,4%) patients; at the age of 30-39 years, (32,1%) and only 4 patients (13,6%) were diagnosed during early childhood. **Conclusions:** Establishing the diagnosis of subjects with SK as early as possible allows the initiation of appropriate treatment and, respectively, the prevention of possible complications and the minimization of the negative psycho-social impact.

**Keywords:** Klinefelter syndrome, 47,XXY, cytogenetic, karyotype

#### INTRODUCERE

Sindromul Klinefelter (SK) este o boală genetică determinată de trisomia XXY, caracterizată prin prezența suplimentară a unui (mai rar mai multor) cromozomi X la o persoană de sex masculin. Existența acestei anomalii cromozomice determină disgenezie testiculară, ceea ce induce un deficit de secreție a hormonilor sexuali masculini cu hipogonadism, respectiv absența producerii de spermatozoizi (azoospermie) cu sterilitate masculină primară [1].

Aneuploidia 47, XXY este cea mai frecventă anomalie cromozomială, având o incidență care

variază de la 1:500 până la 1:1 000. Formele 48, XXXY și 48, XXYY fiind prezente în 1 la 17.000, respectiv la 50.000 de nașteri de sex masculin. Incidența 49, XXXXY este de 1 per 85.000 la 100.000 de nașteri de sex masculin. Datele statistice internaționale relevă la ora actuală că circa 0,2% din populația de sex masculin este afectată de SK [1, 13].

Semnele și simptomele majore ale SK au fost bine caracterizate încă de la prima descriere a bolii [2]. După cum s-a descris în mod clasic, pacienții cu SK au statură înaltă, testicule mici, ginecomastie la pubertate târzie, aspect ginecoid al șoldurilor,

---

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

**Adresa de corespondență:**

Stela Racoviță, e-mail: guzunstela@gmail.com

---

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

**Corresponding Author:**

Stela Racoviță, e-mail: guzunstela@gmail.com

păr rar al corpului, semne de deficit de androgen și testosteron seric scăzut asociat cu gonadotropine crescute și, în cele din urmă, azoospermie, oligospermie cu hialinizare și fibroză a tubilor seminiferi. De obicei, semnele de hipogonadism menționate mai sus sunt, de asemenea, asociate cu probleme psihosociale, deși a fost descris și un fenotip alternativ, caracterizat prin mai puține caracteristici clinice. Caracteristicile clinice depind atât de cromozomul X supranumerar, cât și de efectele hipogonadismului [2, 14].

Deoarece boala nu are semne clinice particulare în timpul copilăriei, ea este diagnosticată de obicei postpubertar, datorită întârzierii dezvoltării caracterelor sexuale secundare masculine.

Datele literaturii denotă că până la 65% din pacienții cu SK nu sunt niciodată diagnosticați, în timp ce 10% dintre cei afectați sunt diagnosticați prenatal și doar 25% sunt diagnosticați în prepubertate și pubertate sau la vârsta adultă [15].

## MATERIALE ȘI METODE

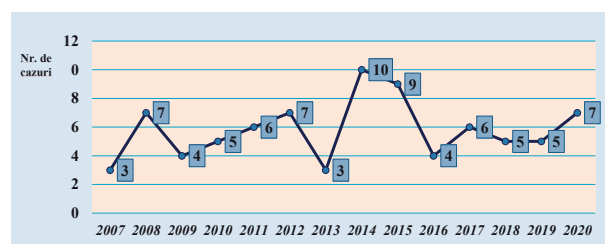
Studiul retrospectiv a fost realizat în baza analizei volumului eșantionului integral al bărbaților cu SK. Studiul a cuprins cercetarea rezultatelor citogenetice a bărbaților cu SK din populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2007 – 2020 (Tabelul I). Examenul citogenetic s-a realizat prin tehnica clasică de marcaj G; au fost analizate preparate cromozomiale de metafază ale limfocitelor sângelui periferic, 15 metafaze dintre care 5 au fost cariotipate. În vederea raportării rezultatelor a fost utilizată nomenclatura conform ISCN 2016 (*International System of Cytogenetic Nomenclature*). Studiul a permis aprecierea dimensiunilor epidemiologice, calcularea incidenței profilului cromozomial la bărbații SK, pe grupe de vârste la populația Republicii Moldova.

**Tabelul I. Distribuția cazurilor absolute ale Sindromului Klinefelter diagnosticate în anii 2007 – 2020.**

Sindromul Klinefelter	Anii 2007-2020																	
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20				
47, XXY	2	6	3	4	5	7	4	8	8	7	4	4	4	4				
47, XXY/46, XY				1				2	1		1	1	2					
48, XXYY				1					1									
49, XXXY			1										1					
47, XXY, rob (13, 14)		1																
47, XXY, inv(5)	1																	
Total	3	7	4	5	6	7	4	8	10	9	4	5	5	7				

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe parcursul perioadei 2007-2020, în cadrul laboratorului CNSRGM de la Institutul Mamei și Copilului, au fost diagnosticate 81 de cazuri de sindromul Klinefelter; cele mai multe cazuri fiind diagnosticate în anul 2014 - 10 cazuri și 2015 - 9 cazuri, urmând 2007 și 2008, 2020 câte 7 cazuri, în anii 2018 și 2019 câte 5 cazuri, în 2009 și 2016 - 4 cazuri în 2007 și 2013 câte 3 cazuri. Cazurile diagnosticate nu reflectă pe deplin frecvența reală a SK în populație, deoarece multe cazuri nu sunt diagnosticate, cauzele fiind multiple. O cauză fiind diversitatea polimorfismului fenotipic, simptomele sunt rareori prezente simultan, boala rămâne adesea trecută cu vederea și diagnosticul este eșuat sau întârziat. O altă cauză ar fi lipsa adresării pacienților la medic, lipsa îndrumării pacienților de către medici la consultul medicului genetician. Conform surselor de specialitate s-a estimat că multe cazuri rămân nediate diagnosticate și doar 26% din adulții Klinefelter sunt corect identificați târziu în viața adultă, ducând la complicații severe și la un control clinic mai dificil [3].



**Figura 1. Distribuția cazurilor ale Sindromului Klinefelter diagnosticate în anii 2007 – 2020.**

Datele din literatură privind diversitatea formelor citogenetice denotă că cea mai frecventă anomalie cromozomială diagnosticată la pacienții cu SK este trisomia liberă omogenă 47, XXY în proporție de 80-90 %, urmând forma mozaică în proporție de până la 20%, restul formelor întâlnindu-se rar [4].

Rezultatele studiului obținute în urma evaluării rezultatelor citogenetice confirmă datele din literatură, astfel fiind diagnosticată forma clasică 47, XXY în 89,8% din cazuri, urmată de formele: mozaică 47, XXY/46, XY: - 3,3%, polisomiile X-Y (variantele 48, XXYY - 1,7% și pentasomia - 49, XXXXY: - 1,7%) și variantele cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomali (47, XXY, inv(5): - 1,7%) și cea asociată cu translocatie robertsoniană (47, XXXY, rob (13:14): - 1,7%) (tabelul I).

SK prezintă heterogenitate atât citogenetică cât și fenotipică. Diagnosticarea variantei citogenetice în SK prezintă importanță clinică, severitatea tabloului clinic fiind direct proporțională cu numărul de cromozomi X supranumerari. Fenotipul depinde de severitatea expresiei dezechilibrului genelor ce scapă inactivarea, a deficitului de androgeni și a sensibilității receptorului de androgeni. Cu cât dezechilibrul genic, deficitul de androgeni și sensibilitatea receptorilor de androgeni sunt mai grave, cu atât fenotipul va fi mai sever. Fenotipul pacienților cu SK se agravează progresiv cu severitatea polisomiei (de exemplu, 49, XXXXY). Dizabilitățile de limbaj și vorbire cresc odată cu creșterea cromozomului X supranumerar și contribuie la scăderea cu 15-16 puncte a coeficientului de inteligență (IQ) pentru fiecare cromozom X suplimentar [5].

Semnele și apariția simptomelor depind și de vârsta pacienților. În plus, fenotipul tinde să se înrăutățească cu vârsta înaintată, acesta fiind și unul din motivele pentru care cei mai mulți pacienții cu Klinefelter se diagnostichează abia la vârsta adultă, când semnele clinice devin evidente. Acest fenomen se observă și în studiul nostru, unde observăm că cele mai multe cazuri sunt diagnosticate postpubertar (figura 2).

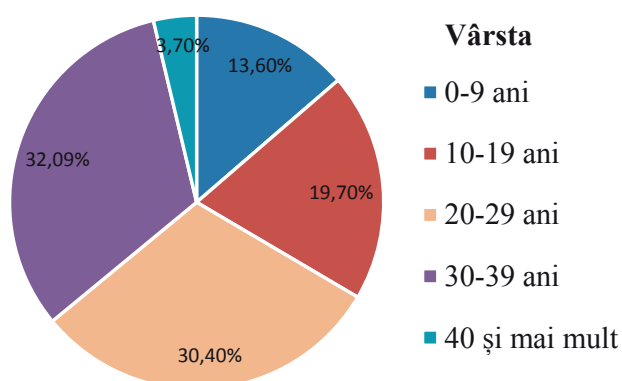


Figura 2. Vârsta la care au fost diagnosticați pacienții cu Sindromul Klinefelter.

Din numărul total de 81 de pacienți, în intervalul de vârstă 0-9 ani au fost diagnosticați 11 (13,6%) pacienți; la vârstele 10-19 ani, 16 (19,7%) pacienți; la vârstele de 20-29 ani, 25 (30,4%) de pacienți; la vârstele de 30-39 ani, 26 (32,1%) de pacienți și la vârstele de 40 și mai mult, 3 (3,7%) pacienți.

În studiul nostru diagnosticul prenatal nu a fost identificat la nici un pacient (figura 2). Doar un procentaj mic al fetușilor cu SK sunt diagnosticați prenatal, diagnosticarea fiind posibilă doar după

examenul citogenetic a cariotipului fetal în urma amniocentezei, efectuată datorită vârstei avansate a mamei. Până în prezent, semne ecografice sau markeri serici nu sunt sugestive pentru SK, ceea ce înseamnă că nu există un mod eficient de a evalua populația prenatală, cu excepția analizei cariotipului [6].

Beneficiul identificării prenatale a SK constă în principal în posibilitatea de a pregăti părinții pentru nașterea unui copil cu o asemenea afecțiune și, la recomandări, întreruperea sarcinii și planificarea unei sarcini ulterioare pentru nașterea unui copil sănătos. Cu toate acestea, unele aspecte ale diagnosticului prenatal rămân a fi controversate din cauza că aproximativ 70% dintre sarcinile cu SK diagnosticate prenatal se finalizează cu întreruperea sarcinii datorită indicațiilor medicale. În situațiile când diagnosticul SK nu se face prenatal, se diminuează procentul diagnosticării acestuia postnatal, sau în primii 10 ani de viață. Circa 75% dintre persoanele de sex masculin cu SK nu vor fi diagnosticate în perioada prepubertară [7].

În cazul diagnosticării prenatale a SK, părinții vor avea posibilitatea de a:

- iniția copilului bolnav de SK terapia necesară, cât mai curând posibil, în vederea optimizării dezvoltării educaționale și ameliorării comportamentului și dezvoltării cognitiv-verbale;
- promova activitatea fizică în scopul ameliorării funcției motorii;
- monitoriza dezvoltarea pubertară, conlucrând cu alți specialiști pentru tratamentul endocrinologic și neurologic;
- planifica împreună cu un psiholog perioada optimă de informare a pacientului despre problema de sănătate pe care o are, sau în situația când cuplul decide să întrerupă sarcina, acordarea unui suport psihoemoțional [8].

Studierea particularităților fenotipice în diferite perioade ontogenetice de dezvoltare, prepubertară și pubertară permit identificarea semnelor sugestive pentru diagnosticarea SK [6].

La naștere, nou-născuții de sex masculin rareori prezintă manifestări clinice, iar diagnosticul SK la această etapă nu este caracteristic. Cu toate acestea, unele malformații congenitale ocazionale, au fost raportate ca fiind mai frecvente la SK decât la băieții sănătoși. Cele mai frecvente anomalii de dezvoltare a organelor genitale externe depistate în rândul pacienților noștri au fost: micropenisul – 2 pacienți (20%), criptorhidia

– 1 pacient (10%), hipospadias – 1 pacient. Alte tipuri de malformații determinate au fost următoarele: clinodactilia degetului mic – 1 pacient (10%), hernia inghinală – 1 pacient (10%), iar 4 copii (40%) au prezentat tonus muscular redus, dintre care un pacient a prezentat în paralel și criptorhidie (figura 3).

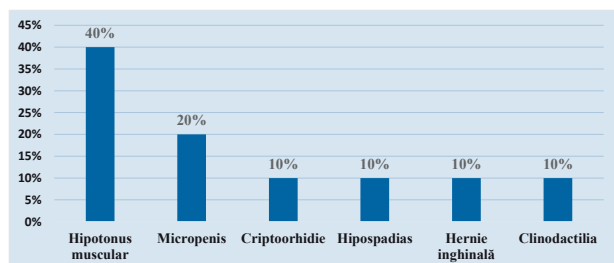


Figura 3. Anomaliile determinate la nou-născuți la pacienții cu Sindromul Klinefelter.

În copilărie SK poate fi suspectat datorită taliei înalte, aspectului gracil, prezenței micropenisului, întârzierii vorbirii, dificultății de adaptare și de învățare la școală. Copiii cu cariotipul 47, XXY pot prezenta un hipogonadism, iar încetinirea creșterii penisului în copilăria timpurie poate indica deficitul de androgeni. Printre alte manifestări se numără criptorhidia, hipospadias și hernia inghinală.

Diagnosticarea SK în copilărie oferă următoarele avantaje:

- inițierea precoce a psiho-corecției și dezvoltării limbajului;
- prevenirea tulburărilor de comportament și izolării sociale;
- monitorizarea copilului și susținerea lui în perioada peripubertală;
- o mai bună gestionare a acestor pacienți în timpul pubertății, conservarea fertilității și inițierea tratamentului de substituție cu androgeni înaintea apariției simptomelor de hipogonadism [8].

La începutul pubertății la băieții cu SK, testiculele cresc inițial până la aproximativ 4 ml în volum și după aceea se micșorează la dimensiunea patologică a adulților mai mică de 4 ml [9]. Nivelurile de FSH, LH și testosteron sunt în normă în timpul perioadei prepubertare la băieții cu SK, dar prezintă o creștere a FSH și LH și o scădere a testosteronului după debutul pubertății [10]. Diagnosticarea sindromului în această perioadă este importantă pentru conservarea fertilității și inițierea înlocuirii de androgen, deoarece la debutul pubertății există posibilitatea recuperării spermatozoizilor din ejaculat sau din țesutul testicular,

prin TESE. În etapa intermediară de pubertate apar modificări progresive tubulare, cum ar fi apoptoza celulelor germinative și scleroza, respectiv hialinizarea tubulilor seminiferi [11].

În perioada postpubertară principalele semne clinice ale SK în forma sa clasică sunt infertilitatea, hipogonadismul hipergonadotrofic și ginecomastia, în această perioadă existând debutul celei din urmă. Ginecomastia este cauzată de dezechilibrul între receptorii de estrogen și receptorii pentru hormonii androgeni, ceea ce duce la acțiunea excesivă a androgenului, asociată cu deficitul de androgeni sau cu o combinație a acestor efecte. Înlocuirea celulelor testiculare cu țesut fibros determină absența secreției de testosteron, azoospermie și hipoplazie testiculară. Azoospermia în SK este consecința degenerării celulelor germinale progresive începând de la mijlocul pubertății, perioadă critică în care funcționează și celulele Sertoli, în asociere cu o fibroză extensivă și hialinizarea tubilor seminiferi, a hiperplaziei interstițiului și Celulele Leydig [12].

Identificarea cauzei infertilității este motivul principal al adresării pacienților la clinicile de reproducere asistată. Cele mai multe cazuri sunt diagnosticate postpubertar datorită azoospermiei și infertilității [6]. Acest fenomen se observă și în studiul actual, motivul adresării la genetician fiind infertilitatea (azoospermia) - 21 de pacienți (38,9%) din cei 54 aflați în perioada de pubertate, și postpubertate. În 9 cazuri (16,6%), s-au prezentat în vederea determinării hipogonadismului, la indicarea medicului androlog. În 5 cazuri (9,2%) criteriul pentru diagnostic a fost ginecomastia. În 6 cazuri (11,1%) au acuzat comportament imatur cu dezvoltare slabă a caracterelor sexuale masculine. Majoritatea au fost direcționați la consultul geneticianului la recomandarea medicului pediatru sau de familie. În 10 cazuri (18,5%) s-a suspectat SK (figura 4).

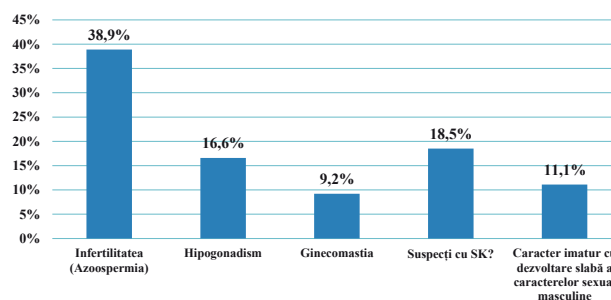


Figura 4. Reprezentarea cauzelor care au determinat medicii să trimită pacienții la consultul geneticianului.



## CONCLUZII

Diagnosticul de SK este stabilit de multe ori cu întârziere, ceea ce conduce la administrarea tardivă a tratamentului simptomatic, cu apariția incomodităților de ordin social-psihologic ale pacientului.

Pacienții cu SK pot beneficia de diagnostic precoce, datorită manifestărilor cheie din diferite perioade

ontogenetice de dezvoltare. Astfel pacienții pot avea șansa să primească tratamentul precoce pentru îmbunătățirea calității vieții, inclusiv prevenirea infertilității, dacă este posibil, prin crioconservare de țesut testicular la pubertate precoce înainte de debutul azoospermiei.

\*

\*\*

## INTRODUCTION

Klinefelter syndrome (KS) is a genetic disease determined by XXY trisomy, characterized by the additional presence of one (rarely several) X chromosomes in a male person. The existence of this chromosomal abnormality causes testicular dysgenesis, which induces a secretion deficit of male sex hormones with hypogonadism, respectively the absence of sperm production (azoospermia) with primary male sterility [1].

Aneuploidy 47,XXY is the most common chromosomal abnormality, with an incidence ranging from 1:500 to 1:1,000. Forms 48,XXX and 48,XXYY are present in 1 in 17,000 to 1 in 50,000 male births. The incidence of 49,XXXXY is 1 per 85,000 to 100,000 male births. International statistical data currently reveal that about 0.2% of the male population is affected by KS [1, 13].

The major signs and symptoms of KS have been well characterized since the first description of the disease [2]. As classically described, patients with KS have tall stature, small testes, gynecomastia at late puberty, gynecomastia of the hips, sparse body hair, signs of androgen deficiency, and low serum testosterone coupled with elevated gonadotropins and, in the latter, azoospermia, oligospermia with hyalinization and fibrosis of the seminiferous tubules. Usually, the above-mentioned signs of hypogonadism are also coupled with psychosocial problems, although an alternative phenotype characterized by fewer clinical features has also been described. The clinical characteristics depend both on the supernumerary X chromosome and on the effects of hypogonadism [2, 14].

Since the disease has no particular clinical signs during childhood, it is usually diagnosed after puberty, due to the delay in the development of secondary male sexual characteristics. Literature data show that up to 65% of KS patients are never diagnosed, while 10% of those affected are diagnosed prenatally and

only 25% are diagnosed in prepuberty and puberty or in adulthood [15].

## MATERIALS AND METHODS

The retrospective study was performed based on the analysis of the entire sample volume of men with KS. The study included the research of cytogenetic results of men with SK from the Republic of Moldova population during the years 2007 – 2020 (Table I). The cytogenetic examination was performed using the classic G marking technique; metaphase chromosomal preparations of peripheral blood lymphocytes were analyzed, 15 metaphases of which 5 were karyotyped. In order to report the results, the nomenclature according to ISCN 2016 (International System of Cytogenetic Nomenclature) was used. The study allowed the assessment of epidemiological dimensions, the calculation of the incidence of the chromosomal profile in KS, by age groups in the Republic of Moldova population.

## RESULTS AND DISCUSSIONS

During the period 2007-2020, 81 cases of Klinefelter syndrome were diagnosed in the CNSRGM laboratory at the Mother and Child Institute. The most cases being diagnosed in 2014 - 10 cases and 2015 - 9 cases, followed by 2007 and 2008, 2020 with 7 cases each, in 2018 and 2019 with 5 cases each, in 2009 and 2016 - 4 cases in 2007 and 2013 with 3 cases each. Diagnosed cases do not fully reflect the true frequency of KS in the population, as many cases go undiagnosed and the causes are multiple. One reason being the diversity of phenotypic polymorphism, symptoms are rarely present simultaneously, the disease is often overlooked and diagnosis is missed or delayed. Another cause would be the lack of addressing patients to the doctor, the lack of referral by doctors to the geneticist. According to specialist sources, it has been estimated that many cases remain undiagnosed and only 26% of

Klinefelter adults are correctly identified late in adult life, leading to severe complications and more difficult clinical control [3].

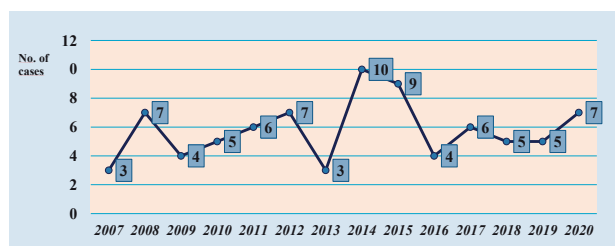


Figure 1. Distribution of Klinefelter Syndrome cases diagnosed in the years 2007 – 2020.

Data from the literature on the diversity of cytogenetic forms indicate that the most common chromosomal abnormality diagnosed in patients with KS is the homogeneous form of trisomy 47,XXY in 80-90%, followed by the mosaic form up to 20%, the rest of the forms are rarely encountered [4].

The results of the study obtained following the evaluation of the cytogenetic results confirm the data from the literature, thus being diagnosed with the classical form 47,XXY in 89.8%, followed by the forms: mosaic 47,XXY/46,XY: - 3.3%, polysomies X-Y (variant 48,XXYY-1.7% and pentasomy - 49,XXXXY: - 1.7%) and variants with structural anomalies of autosomal chromosomes (47,XXY,inv(5): - 1.7%) and the one associated with robertsonian translocation (47,XXXXY, rob (13:14): - 1.7%) (table I).

Table I. Distribution of absolute cases diagnosed with Klinefelter Syndrome in the years 2007 – 2020.

Klinefelter syndrome	Years 2007-2020													
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
47, XXY	2	6	3	4	5	7	4	8	8	7	4	4	4	4
47, XXY/46, XY					1				2	1		1	1	2
48, XXYY				1						1				
49, XXXXY			1											1
47, XXXY, rob(13, 14)		1												
47, XXY, inv(5)	1													
Total	3	7	4	5	6	7	4	8	10	9	4	5	5	7

KS shows both cytogenetic and phenotypic heterogeneity. Diagnosing the cytogenetic variant in KS is of clinical importance, since the severity of the clinical picture is directly proportional to the number of supernumerary X chromosomes. The phenotype depends on the severity of expression of the genetic imbalance of genes that escape inactivation, androgen deficiency, and androgen receptor sensitivity. The more severe the genetic imbalance, androgen deficiency and androgen receptor sensitivity, the

more severe the phenotype will be. The phenotype of KS patients progressively worsens with the severity of the polysomy (eg, 49, XXXXY). Language and speech disabilities increase with the increase of the supernumerary X chromosome and contribute to a 15-16 point decrease in intelligence quotient (IQ) for each additional X chromosome [5].

Signs and symptoms also depend on the age of the patients. In addition, the phenotype tends to worsen with advancing age. This being one of the reasons why most Klinefelter patients are diagnosed in adulthood when the clinical signs become obvious. This phenomenon is also observed in our study, where we observe that most cases are diagnosed after puberty (figure 2).

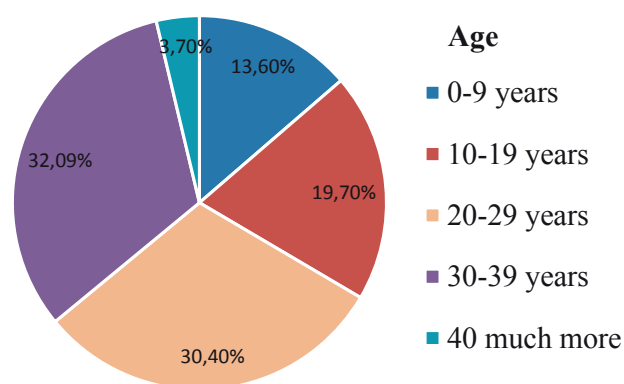


Figure 2. Age at which Klinefelter Syndrome patients were diagnosed.

Out of the total number of 81 patients, 11 (13.6%) patients were diagnosed between the age range of 0-9 years; at the age of 10-19 years, 16 (19.7%) patients; at the age of 20-29 years, 25 (30.4%) patients; at the age of 30-39 years, 26 (32.1%) patients and at the age of 40 and over, 3 (3.7%) patients. In our study, the prenatal diagnosis was not identified in any patient (figure 2). Only a small percentage of fetuses with KS are diagnosed prenatally, the diagnosis being possible only after the cytogenetic examination of the fetal karyotype following amniocentesis due to the advanced age of the mother. To date, ultrasound signs or serum markers are not suggestive of KS, which means that there is no effective way to screen the prenatal population apart from karyotype analysis [6].

The benefit of prenatal identification of K consists mainly in the possibility of preparing parents for the birth of a child with such condition and for recommendations, termination of pregnancy and planning a subsequent pregnancy for the birth of a healthy child. However, some aspects of prenatal diagnosis remain controversial

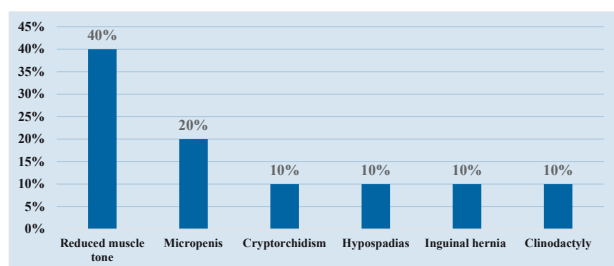
because about 70% of prenatally diagnosed KS pregnancies end in termination of pregnancy after medical indications. In situations where the diagnosis of KS is not made prenatally, the percentage of its diagnosis decreases postnatally, or in the first 10 years of life. About 75% of males with KS will not be diagnosed in the prepubertal period [7].

In the case of prenatal diagnosis of SK, parents will have the opportunity to:

- initiate the necessary therapy for the child with SK, as soon as possible, in order to optimize educational development and improve behavior and cognitive-verbal development;
- promote physical activity in order to improve motor function;
- monitor pubertal development, collaborating with other specialists for endocrinological and neurological treatment;
- plan together with a psychologist the optimal period of informing the patient about the health problem he has, or when the couple decides to terminate the pregnancy, the provision of psycho-emotional support [8].

Studying the phenotypic features in different ontogenetic periods of development, prepubertal, pubertal, allow the identification of suggestive signs for the diagnosis of KS [6].

At birth, male newborns rarely present clinical manifestations, and the diagnosis of KS at this stage is not characteristic. However, some congenital malformations have occasionally been reported to be more common in KS than in healthy boys. The most frequent developmental anomalies of the external genital organs detected among our patients were micropenis – 2 patients (20%), cryptorchidism – 1 patient (10%), hypospadias – 1 children. Other types of malformations determined were: clinodactyly of the little finger – 1 patient (10%) and inguinal hernia – 1 patient (10%), 4 children (40%) had reduced muscle tone (figure 3).



**Figure 3. Abnormalities determined in newborns in patients with Klinefelter Syndrome.**

In childhood, SK can be suspected due to the high waist, slender appearance, presence of micropenis, speech delay, difficulty in adapting and learning at school. Children with the 47,XXY karyotype may have hypogonadism, and reduced penis growth in early childhood may indicate androgen deficiency. Other manifestations include cryptorchidism, hypospadias and inguinal hernia.

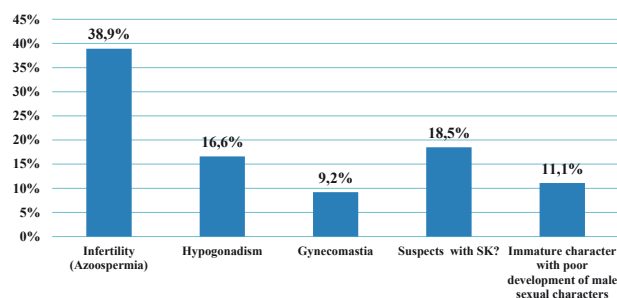
Diagnosing of KS in childhood offers advantages:

- early initiation of psycho-correction and language development;
- prevention of behavior disorders and social isolation;
- monitoring the child and supporting him during the peri-pubertal period;
- better management of these patients during puberty, preservation of fertility and initiation of androgen replacement therapy before the appearance of hypogonadism symptoms [8].

At the onset of puberty in boys with KS, the testes initially grow to approximately 4 ml in volume and thereafter shrink to the pathological adult size of less than 4 ml [9]. FSH, LH and testosterone levels are normal during the pre puberty period in boys with KS, but show an increase in FSH and LH and a decrease in testosterone after the onset of puberty [10]. Diagnosing the syndrome during this period is important for preserving fertility and initiating androgen replacement. Because at the beginning of puberty there is the possibility of recovering spermatozoa from the ejaculate or from the testicular tissue, through TESE. In the intermediate stage of puberty, progressive tubular changes occur, such as germ cell apoptosis and sclerosis, as well as hyalinization of the seminiferous tubules [11].

In the post-pubertal period, the main clinical signs of KS in its classical form are infertility, hypergonadotropic hypogonadism and gynecomastia. Gynecomastia develops in this period. Gynecomastia is caused by an imbalance between estrogen receptors and receptors for androgen hormones, leading to excessive androgen action associated with androgen deficiency or a combination of these effects. The replacement of testicular cells with fibrous tissue causes: the absence of testosterone secretion, azoospermia, testicular hypoplasia. Azoospermia in KS is the consequence of progressive germ cell degeneration starting from mid-puberty, a critical period in which Sertoli cells also function in

association with extensive fibrosis and hyalinization of seminiferous tubules and Leydig cells [12].



**Figure 4. Representation of the causes that led doctors to refer patients for genetic counseling**

The cause of infertility is the main reason for addressing patients to assisted reproduction clinics. Most cases are diagnosed after puberty due to azoospermia and infertility [6]. This phenomenon is also observed in the current study, the reason for addressing the geneticist in 21 patients (38.9%) out of the 54 in the puberty period, and post-puberty being infertility (azoospermia). In 9 cases (16.6%), it was

presented due to the determination of hypogonadism, at the indication of the andrologist. In 5 cases (9.2%) the reason for the diagnosis was gynecomastia. In 6 cases (11.1%) they accused immature behaviour with poor development of male sexual characters. The majority were directed to the geneticist's consultation on the recommendation of the pediatrician or family doctor. In 10 cases (18.5%) KS was suspected (figure 4).

## CONCLUSIONS

The diagnosis of KS is often established with a delay, which leads to the late administration of symptomatic treatment with the determination of the patient's social-psychological discomforts.

Patients with KS may benefit from early diagnosis, due to key manifestations in different ontogenetic periods of development. Thus patients can have the chance to receive early treatment to improve the quality of life, including the prevention of infertility, if possible, by cryopreservation of testicular tissue at early puberty before the onset of azoospermia.

## BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Covic M., Ștefănescu D. Sandovici I., *Genetica Medicală*, Ed II, Ed. Polirom, Iași 2011
- T. Diemer and C. Desardins. Development and genetic disorder in spermatogenesis, *Human Reproduction*, vol.5, nr.2, pp.120-140
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS, Gravholt CH (2006) The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 29(7):1591-1598. doi:10.2337/dc06-0145
- Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Oxford Journals. Basic science of reproductive medicine*. 2010, Volume 16, Issue 6, p. 386-395
- Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006, nr. 1:42. doi:10.1186/1750-1172-1-42
- Stela, R., Veaceslav, M., Svetlana, C., Ana, M., & Mariana, S. (2021). Chromosomal abnormalities in men with azoospermia. *The Moldovan Medical Journal*, 64(1), 50-55
- Sprincean M., Halabudenco E., Barbova N., Mișina A., Samoilenco T. Sindromul Klinefelter – particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2014, nr. 1 (61), p. 61-66. ISSN 1810-5289
- Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidori AM, Lenzi A. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Oxford Journals. Basic science of reproductive medicine*. Volume 16, Issue 6, 2010. - p. 434 - 440. ISSN 1360-9947 .
- Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab*. 1982, nr. 11, pp. 703-716.
- Victoria K Shanmugam „Leg Ulcers Associated with Klinefelter's Syndrome,„ *International Wound Journal* 2011. 1942, vol. 2, pp. 615-627.
- A.F. Radicioni, E. De Marco, D. Gianfrilli, S. Granato, L. Gandini, A.M. Isidori, and A. Lenzi\* Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome, *Molecular Human Reproduction*. 2010, Vol.16, nr.6, pp. 434-440.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004, nr. 364(9430):273-283.
- Gardner, R. J. McKinlay and Sutherland *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling - Oxford Monographs on Medical Genetics, No. 46, Third Edition*, Oxford University Press, New York 2004
- Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006, nr.1:42. doi:10.1186/1750-1172-1-42
- Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, nr.89, pp.2263-70

# Aspecte practice ale metodei Floortime în activitatea cu copilul cu dizabilitate intelectuală

## Practical aspects of the Floortime method in children with intellectual disability occupations

Irina Petrașcu, Ecaterina Gîncotă

### REZUMAT

**Introducere.** Dizabilitatea intelectuală se dezvoltă ca urmare a leziunilor cerebrale sau de origine genetică, aceasta este o condiție specifică când un anumit nivel de funcționare a SNC limitează dezvoltarea intelectului copilului. Afecțiunea este prezentă la 2% până la 3% din populație. Un rol important în reabilitarea copilului cu dizabilitate intelectuală o are abordarea multidisciplinară, care este îndreptată nu numai către copilul cu cerințe speciale, dar și către părinți. Numărul persoanelor recunoscute cu dizabilitate în Republica Moldova constituie 174,5 mii persoane, inclusiv 10,4 mii copii cu vârsta de 0-17 ani. **Materiale și metode.** Aplicarea abordării DIR-Floortime recomandată copiilor cu tulburări de neurodezvoltare pe parcursul a 12 ședințe consecutive a câte 45-50min. Părintele fiind autoritar, s-a decis să fie exclus. Au fost implicați voluntari - copii de vârstă școlară pentru a spori receptivitatea pacientului la sarcinile propuse. **Rezultate.** Au fost înregistrate schimbări în comportamentul copilului cu dizabilitate intelectuală în interacțiunea cu copilul tipic. O îmbunătățire a coordonării, interes față de activități, dorința de implicare, exteriorizarea emoțiilor au apărut de la a treia ședință. Apariția emoțiilor pozitive la a 5 ședință și încrederea în sine vizavi de sarcinile propuse și efectuate. La a 10 ședință a apărut jocul colaborativ cu voluntarii și copilul își aștepta rândul la joc. **Concluzii:** Metoda Floortime permite identificarea abilităților și capacităților copilului într-un mediu natural. Etiologia dizabilității intelectuale sau diagnosticul propriu-zis nu joacă un rol decisiv în selecția metodelor de reabilitare, iar mediul de joc garantat de metoda Floortime contribuie la o interacțiune productivă și rezultate rapide în abilitarea copilului.

**Cuvinte cheie:** dizabilitate intelectuală; retard mintal; joc; cerințe educaționale speciale, Floortime

### SUMMARY

**Introduction.** Intellectual disability occurs as a result of brain damage or of genetic origin, this is a specific condition when a certain level of CNS functioning limits the development of the child's intellect. The condition is present in 2% to 3% of the population. An important role in the child rehabilitation with intellectual disability is the multidisciplinary approach, which is targeting not only at the child with special needs, but also at the parents. The number of persons recognized as disabled in the Republic of Moldova is 174.5 thousand people, including 10.4 thousand children aged 0-17 years. **Materials and methods.** Application of the DIR-Floortime approach recommended for children with neurodevelopmental disorders during 12 consecutive sessions of 45-50 minutes each. The parent being authoritarian, it was decided to be excluded. Volunteers - school-age children - were involved to increase the patient's receptivity to the proposed tasks. **Results.** Changes were recorded in the behavior of the child with intellectual disability in the interaction with the typical child. An improvement in coordination, interest in activities, desire for involvement, externalization of emotions appeared from the third session. The appearance of positive emotions at the 5th session and self-confidence in the face of the proposed and performed tasks. At the 10th session, the collaborative game appeared with the volunteers and the child was waiting for his turn to play. **Conclusions.** The Floortime method allows the identification of the child's skills and capabilities in a natural environment. The etiology of the intellectual disability or the actual diagnosis does not play a decisive role in the selection of rehabilitation methods, and the game environment guaranteed by the Floortime method contributes to a productive interaction and quick results in the child's empowerment.

**Keywords:** intellectual disability; mental retardation; game; special educational requirements, Floortime

### INTRODUCERE

Conform celor mai recente definiții incluse în DSM-5, dizabilitatea intelectuală se caracterizează prin deficite semnificative atât în funcționarea cognitivă, cât și la nivelul comportamentului adaptativ, prin abilități conceptuale, sociale, practice.

Retardul mintal la copiii mici este adesea ratat de clinicieni. Afecțiunea este prezentă la 2% până la 3% din populație ca parte a unui sindrom sau a unei

tulburări mai ample. Cauzele Retardului Mintal sunt numeroase și includ factori genetici și de mediu. În cel puțin 30%-50% dintre situații medicii nu pot determina etiologia, în ciuda evaluării amănunțite. Diagnosticul depinde în mare măsură de un istoric medical personal și familial complet și de evaluarea atentă a dezvoltării copilului.

La 1 ianuarie 2021, conform datelor Casei Naționale de Asigurări Sociale, numărul persoanelor

Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii, Chișinău, Republica Moldova

#### Adresa de corespondență:

Irina Petrașcu, e-mail: irina.istratuc@yahoo.com

Republican Rehabilitation Center for Children, Chisinau, Republic of Moldova

#### Corresponding Author:

Irina Petrașcu, irina.istratuc@yahoo.com

recunoscute cu dizabilitate în Republica Moldova a constituit 174,5 mii persoane, inclusiv 10,4 mii de copii cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani, adică 1,9% din numărul total al copiilor cu reședință obișnuită a țării.

În cazul copiilor, cauza principală a dizabilității o constituie tulburările mintale și de comportament - 26,2% și malformațiile congenitale - 23,6%.

În anul de studiu 2020-2021 în instituțiile de învățământ din țară au fost înscriși 9787 elevi cu cerințe educaționale speciale: 9246 elevi în instituții de învățământ general și 541 elevi în școli pentru copii cu deficiențe de dezvoltare intelectuală sau/și fizică.

La persoanele care suferă de dizabilitate intelectuală există deficiențe în două domenii:

1. Funcționarea intelectuală - se referă la capacitatea unei persoane de a învăța, de a fi motivată, de a lua decizii și de a-și rezolva problemele.

2. Comportamente adaptative - acestea sunt abilități necesare pentru desfășurarea normală a vieții de zi cu zi, cum ar fi posibilitatea de a comunica eficient, de a interacționa cu ceilalți și de a avea capacitatea de autoîngrijire.

Dizabilitatea mintală nu este o boală mintală, ci o condiție specifică, când un anumit nivel de funcționare a sistemului nervos central limitează dezvoltarea intelectuală copilului. La acești copii, dezvoltarea normală a proceselor cognitive este perturbată, iar percepția, memoria, gândirea logică și vorbirea se agravează.

Capacitatea de a se concentra este redusă. Au vocabular limitat, iar de remarcat ar fi faptul că au tendința de a folosi fraze scurte și propoziții simple, precum și erori în construcția de expresii și fraze. Ei prezintă dificultăți în procesul de învățare, înțeleg și rezolvă cu dificultate sarcinile școlare, prezintă o autoapreciere scăzută.

Retardul mintal este împărțit în:

- Retard mintal ușor (*debilitate IQ 70*)
- Retard mintal moderat (*imbecil, IQ mai mic de 50*)
- Retard mintal sever (*idiot, IQ mai mic de 35*)
- Retard profund (*IQ mai mic de 20*)

Reabilitarea Medicală și Medicina Fizică, conform ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.432 din 25.05.2011 este o specialitate medicală independentă preocupată de promovarea funcționării fizice și cognitive, a activităților (*inclusiv comportamentul*), a participării (*inclusiv calitatea vieții*) și modificarea factorilor personali și de mediu. Astfel este responsabilă de prevenirea, diagnosticarea, tratarea și managementul reabilitării persoanelor cu afecțiuni dizabilitante și comorbidități la toate vârstele. Scopul principal al Reabilitării Medicale și Medicinii Fizice este îmbunătățirea funcționării fizice și mentale, precum și a capacității de participare activă în cadrul societății a persoanelor cu dizabilități, apărute ca urmare a bolilor sau traumatismelor, prin folosirea unor mecanisme fiziologice (*precum reflexele, adaptabilitatea funcțională, neuroplasticitatea*), a pregătirii fizice și mentale (Figura 1).

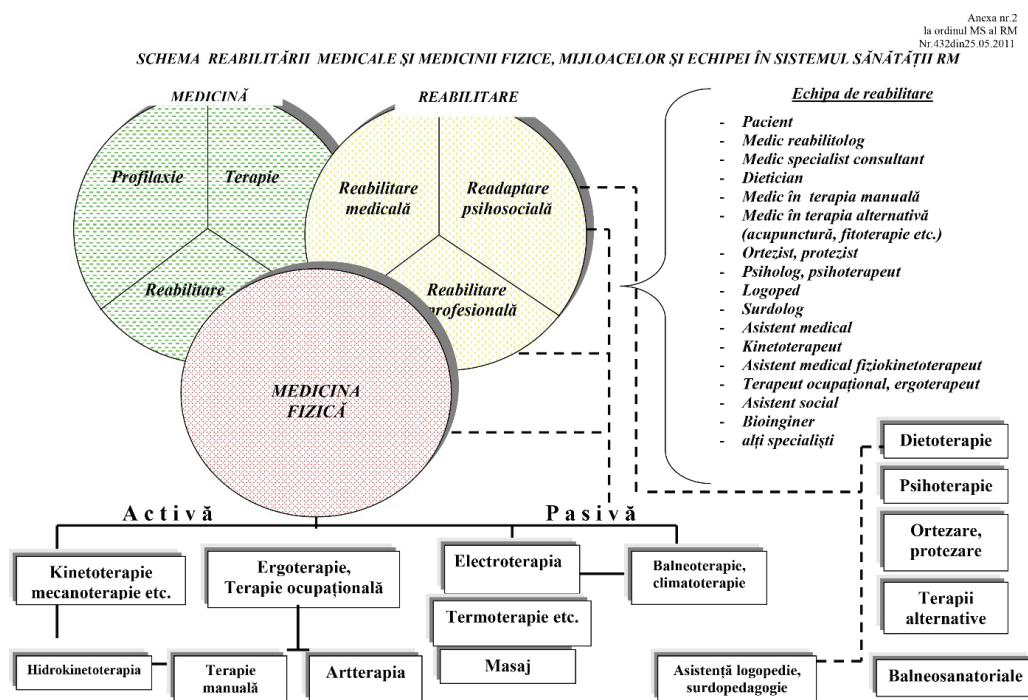


Figura 1. Schema reabilitării medicale în RM.

În Republica Moldova segmentul reabilitării, sprijinului terapeutic și îngrijirii persoanelor cu nevoi speciale este extrem de deficitar.

O abordare terapeutică mai puțin cunoscută în Republica Moldova este DIR-Floortime, sau terapia prin joc, recomandată copiilor cu tulburări de neurodezvoltare. Metoda a fost elaborată de psihiatrii de copii Stanley Greenspan și Serena Wieder și este răspândită pe plan internațional în școli, grădinițe, centre de specialitate – la noi este aproape necunoscută. Este o abordare bazată pe dovezi științifice.

Floortime urmărește dezvoltarea socială, emoțională și intelectuală a copilului, modelul bazat pe relația de dezvoltare individuală (DIR).

D – face referire la dezvoltarea individului, la ce etapa este, cum este și spre ce merge.

I – face referire la unicitate, individualitate, cum răspunde, cum înțelege.

R – vine de la relații. Trăim într-o societate și relațiile sunt esențiale în dezvoltare.

Floortime își propune să ajute copilul să atingă șase repere, etape cheie care contribuie la creșterea emoțională și intelectuală:

1. Reglementarea și interesul pentru lume: *să fii calm și să te simți suficient de bine.*

2. Implicare și relaționare: *interes pentru o altă persoană și pentru lume, dezvoltarea unei legături speciale cu îngrijitorii. Distingerea obiectelor neînsușite de oameni.*

3. Comunicare intenționată în două direcții: *interacțiuni simple înainte și înapoi între copil și îngrijitor. Zâmbete, gândilat, joc anticipativ.*

4. Rezolvarea continuă a problemelor sociale: *folosirea gesturilor, pentru a indica nevoile, dorințele, plăcerea, supărarea. Folosirea abilităților pre-lingvaj pentru a arăta intenția și a deveni un rezolvator de probleme creativ și dinamic.*

5. Joc simbolic: *Folosirea cuvintelor, imaginilor, simbolurilor pentru a comunica o intenție, o idee. Comunică idei și gânduri, nu doar dorințe și nevoi.*

6. Idei de punere în mișcare: *această etapă este fundamentul logicii, al raționamentului, al gândirii emoționale și al simțului realității.*

### Cum funcționează Floortime?

Floortime are loc într-un mediu calm, sprijină dezvoltarea într-un proces plin de respect, angajament, implicare, veselie și distracție. Folosește

puterea relațiilor și a legăturilor interpersonale pentru a dezvolta atenția, comunicarea, comportamentul adaptativ și gândirea. Se pune accent pe joc, acest lucru construiește baza pentru atenția comună, implicarea și rezolvarea problemelor. În general, această metodă încurajează copiii să meargă spre potențialul lor maxim. Ea se conduce după principiul „*cine sunt eu*”, mai degrabă decât „*ce spune diagnosticul meu*”.

Modelul Floortime a fost dezvoltat pentru a se adapta fiecărui copil și pentru a implica familia. Prin modelul DIR, cunoașterea, limbajul și abilitățile sociale și emoționale sunt învățate prin relații care implică schimburi semnificative emoționale. La fel, modelul consideră copiii ca fiind indivizi care sunt foarte diferiți și care variază în procesarea senzorială și capacitățile motorii care stau la baza lor. Ca atare, toate domeniile dezvoltării copilului sunt interconectate și funcționează împreună benefic.

Floortime are o abordare multidisciplinară, este îndreptat nu numai către copilul cu cerințe speciale, dar și către părinți, pentru a-i ghida și a îmbunătăți viața persoanelor care trăiesc cu o tulburare de neurodezvoltare. Ideea implicării părinților este fantastică, ei sunt cei care simt greutatea unei vieți diferite, ei sunt cei care sunt 24/24 cu copilul.

În această ordine de idei, subliniez faptul că familia reprezintă o unitate. În același timp, o persoană cu dizabilitate are nevoie de o separare de familie, devenind independent. Familia trebuie să ofere armonie și sprijin pe termen lung.

În contextul celor expuse, am realizat un studiu de caz cu aplicarea Metodei Floortime la un pacient R.C de 9 ani, diagnosticat cu Dizabilitate intelectuală (*Retard mintal ușor*).

### Date despre copil:

- Dificultăți în stabilirea relațiilor interpersonale;
- Realizarea sarcinilor într-un ritm mai lent, are nevoie de timp mai îndelungat pentru însușire;
- Dezinteres față de sarcinile școlare, se implică în activitate pentru o durată scurtă de timp;
- Instabilitate emoțională;
- Atenție instabilă, de multe ori concentrare diminuată;
- Tulburare de limbaj, când vrea să-și expună gândurile, folosește un limbaj greu de înțeles;
- Lipsă de colaborare în echipă, lipsă de abilități sociale;
- Întâmpină dificultăți în gândire, anume la

abstractizare, generalizare. Se concentrează mai bine la imagine decât la cuvânt;

- Predomină memoria de scurtă durată;
- Îi este frică de pedepse;
- Manifestă sentiment de inferioritate, instabilitate emoțională, infantilism, anxietate.

### Obiective pe termen scurt:

- Dezvoltarea abilității de a prinde un obiect în mișcare
- Coordonarea ochi-mână
- Folosirea expresiilor: *sus, jos, deasupra, lângă, mâna dreaptă/stângă, piciorul drept/stâng*
- Confruntarea fricilor
- Stimularea verbală
- Exprimarea părerii proprii, a emoțiilor.

### Obiective pe termen lung:

- Sporirea motivației și a interesului față de o activitate
- Dezvoltarea capacității de a se concentra
- Stimularea verbală
- Dobândirea unor comportamente care să-i permită să se orienteze în spațiu
- Implicarea în grupuri alături de copii tipici, ca să poată să-și interpreteze propriile stări pentru a-și forma imaginea de sine și a crește autoaprecierea
- Implicarea emoțională și satisfacția activității în colaborare cu alții
- Valorificarea fiecărei experiențe pozitive a elevei și încurajarea manifestării acesteia (*evidențierea în fața altor copii, acordarea de premii, diplome, recompense*)

### 1. „Piese geometrice”

*„Jocul cu piese geometrice pune bazele dezvoltării prieteniei, deoarece stimulează copiii să se implice în interacțiuni sociale pozitive cu ceilalți”*  
(Rogers 1985)

Se oferă o cutie cu figuri geometrice din lemn, de diferite culori. Specialistul numește culoarea, dar copiii trebuie să o clădească, pentru a face un turn. În același timp se folosesc expresii de tipul: *sus, jos, pe, deasupra, lângă, etc.*

Treptat se trece la o construcție comună, astfel ei tind să caute ajutorul reciproc, și învață să tolereze diferențele. *„Comportamentele prosociale, precum zâmbetul, participarea pe rând la activitate,*

*intra-ajutorarea și cerutul politicos se dezvoltă în acest mod”* (Rogers 1985)

Din start copilul cu dizabilitate intelectuală era nesigur, privea mereu la cel tipic, îi urmărea acțiunile și repeta. După câteva repetări, auzind instrucțiunea, încerca să o execute fără a trage cu ochiul, autoaprecierea scăzută treptat se transformă în încredere în forțele proprii. Dificultatea în stabilirea relației interpersonale se diminuează și se stabilește o relație de colaborare între copilul tipic și cel cu dizabilitate (Figura 2).

### 2. Jocul „Prinde mingea”

Sarcina vizează stabilirea contactului copilului cu dizabilitate intelectuală cu un copil tipic, înțelegerea instrucțiunii verbale și abilitatea de a urmări și prinde obiectul în mișcare. Coordonarea mână-ochi, stimularea verbală și concentrarea atenției.

Mingea este confecționată hand made, din stofă, umplută cu vată. Pe minge sunt lipite cu bandă pe scări figuri geometrice, fiecare figură reprezintă un animal. Copiii pasează mingea de la unul la altul, folosesc ambele mâini, dezlipesc figura geometrică, o numesc și identifică care este animalul reprezentat pe ea. După ce au dezlipit pe rând, pasează în continuare mingea de la unul la altul, și lipesc detaliile la loc. Copilul vede ce face copilul tipic, repetând comportamentul, formulează o propoziție completă, de exemplu: „Eu dezlipesc/scot pinguinul negru”, numește animalele, face asocieri între figura geometrică și animalul reprezentat. Dacă la începutul ședinței se simțea o coordonare nesigură, un limbaj lent și pe un ton scăzut, la sfârșitul activității copilul cu dizabilitate aproape striga și pasa mingea mult mai sigur și precis. Interacțiunea dintre ei a devenit mult mai veselă și amuzantă pe alocuri (figura 3).

### 3. Jocul „Imagini asociate”

Într-o cutie sunt plasate carduri cu fructe și legume. Copilul tipic numește obiectul, copilul cu dizabilitate intelectuală este lăsat să asocieze elementele, este încurajat să le numească și i se cer detalii, informații despre ele (*Unde cresc? Ce culoare au? Ce formă? Cum sunt la gust?*).

Sarcina este de a dezvolta gândirea logică, de a încuraja comunicarea dintre copii, îmbunătățirea concentrării, atenției, spiritului de observație, sporirea interesului față de mediul înconjurător. Pe lângă faptul că știa fructele și legumele desenate pe carduri, copilul





Figura 2. Jocul cu piese geometrice.

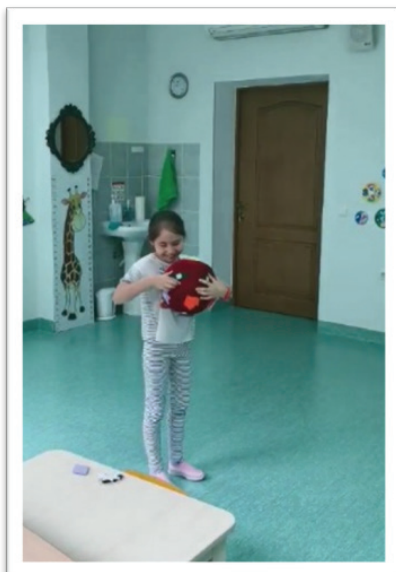


Figura 3. Jocul „prinde mingea”



Figura 4. Jocul „imagini asociate”

cu dizabilitate intelectuală simțea o nesiguranță la începutul activității. Treptat, simțind sprijin și suport din partea celuilalt copil, a devenit mult mai încrezător și aștepta aprobarea (figura 4).

#### 4. Jocul „Stânga-dreapta”

Se pregătesc foi A4, pe care sunt imprimate mâna stângă/ mâna dreaptă, piciorul stâng/ piciorul drept.

Lipim pe podea în câte trei rânduri, și alternăm câte 2 mâini și un picior, sau 2 picioare și o mână. Pe rând, parcurgem de la un capăt la altul traseul, respectând urmele imprimate pe foi (mâna stângă



Figura 5. Jocul „stânga-dreapta”

pe foaia cu mâna stângă, piciorul drept pe foaia cu piciorul drept, etc). În timp ce parcurgem traseul, vociferăm ce facem. Când greșim ne întoarcem la linia de pornire.

Scopul jocului este dobândirea unui comportament care să îi permită copilului orientarea în spațiu, folosirea termenilor stânga, dreapta, înainte, înapoi. Jocul activ, de tip fizic, angrenează copilul simultan la nivel cognitiv, emoțional și social.

Prima parcurgere a traseului de către copilul cu dizabilitate a fost mai dificilă. A urmat copilul tipic. Următoarea parcurgere a decurs mult mai rapid, conceptul stâng/drept era pronunțat mult mai repede, și echilibrul era menținut mult mai bine (figura 5).

#### 5. “Pălărie de petrecere”

Specialistul stă la același nivel cu copilul. Au la îndemână hârtie de desen și creioane. I se propune să deseneze ceva la alegere, astfel i se oferă senzația de control asupra situației. După ce a terminat de desenat, copilul este rugat să se gândească la lucruri înfricoșătoare, gânduri sau vise ce îl sperie și să deseneze pe cel care l-a speriat doar un pic. Specialistul continuă: *”Foarte bine!, acum vreau să modifici un pic. Poți să-l faci mai mic? Sau poți să îi faci o pălărie de petrecere?”*

*Ca să nu fie atât de înfricoșător”.* În timp ce copilul modifică desenul, specialistul îi vorbește calm, îl întreabă despre ce a desenat. Este un lucru uimitor că



Figura 6. “Pălărie de petrecere”

atunci când își dă seama că poate schimba desenul pe hârtie, îl poate schimba și în cap, astfel încât să nu-i mai fie frică. Copilul va prinde încredere pe măsură ce capătă control asupra gândurilor și evenimentelor înfricoșătoare (figura 6).

### 6. Joc cu Marionete (pe mână sau degete)

Copiii cu dizabilitate intelectuală au adesea o stimă de sine redusă, o adaptare slabă și sunt izolați. Jocul cu marionetele, atât de “*copilăresc*” este propus pentru a crea imprevizibilul, nu necesită multe abilități, dar are un nivel ridicat al rezultatelor. Jocul oferă oportunitatea pentru comentarii și suficient de multe situații caraghioase pentru a crea un mediu relaxant. Marionetele, sau altfel numite degetarele au fost confecționate din stofă, manual, reprezentând o familie, compusă din mama, tata, și trei fetițe.

Copilul este rugat să înceneze o poveste pentru a-și pune în funcțiune imaginația. Povestea lui este susținută de specialist, astfel încât să reducă anxietatea, teama. Scenele sunt mici, astfel încât copilul să-și



Figura 7. Jocul cu marionete

poată proiecta mai ușor emoțiile.

Apoi urmează rândul specialistului. Copilul ascultă atent, îi este captată atenția. După ce a fost înscenată o scenă, copilul este provocat prin întrebări la discuție. Se observă un dialog mai eficient atunci când este susținut cu întrebări, încurajat să continue, apreciat pentru părerea proprie (figura 7).

### 7. Voluntariat

Oamenii, în general sunt convingși că ceea ce trăiesc ei, problemele, gândurile sentimentele le au și ceilalți. Dar este o vorbă: „nu uita că ești unic, la fel ca toți ceilalți”.

Suntem unici și totuși atât de asemănători. Nicăieri nu se vede mai bine acest adevăr decât într-un grup. Copii cu dizabilitate intelectuală simt că nu au nimic valoros de dăruit celorlalți. Atunci când descoperă că pot fi totuși de ajutor, se simt revigorați



Figurile 8, 9, 10. Voluntariat

și stima lor de sine crește. În grup ei se pot ajuta unii pe alții, ascultându-se, oferind încurajări reciproce, împărtășind experiențe similare, sau prin simpla prezență, lipsită de critică și prejudecăți. Observându-i pe alții cum vorbesc, cum se comportă, cum își rezolvă anumite probleme, copiii pot învăța unul de la celălalt. Nu trebuie subestimată puterea exemplului!

Copiii cu dizabilitate intelectuală se simt izolați de semenii lor, incapabili să stabilească niște relații cu adevărat semnificative, care să treacă dincolo de o interacțiune de suprafață. Au nevoie de ceilalți, să se simtă înțeleși și apreciați și în egală măsură să învețe de la ei. Asta a fost scopul principal în implicarea voluntarilor în procesul de reabilitare. Pe de altă parte, copiii tipici (voluntarii) înțeleg că mai există o „lume paralelă”, cu niște adevăruri nu întotdeauna evidente.

Dizabilitatea trebuie privită cu o normalitate ce s-a pierdut la oameni în general: implicarea, dorința de a cunoaște mai mult despre acești copii, compasiune, empatie, respect față de copilul cu dizabilitate, față de părintele lui, față de alegerile lor, asta e ceea ce am vrut să vadă, să înțeleagă și să accepte copiii tipici, voluntarii în cazul nostru (figura 8, 9, 10).

## CONCLUZII:

- ✓ Conform studiului de caz realizat, putem constata: copiii cu dizabilitate intelectuală, la fel ca și cei tipici, iubesc jocul. Joaca este abordarea teoretică cea mai naturală și eficientă pentru a ajuta copilul să crească.
- ✓ Copilul înțelege și crede acțiunile noastre, nu vorbește. Orice copil învață mai bine prin joc decât prin constrângere.
- ✓ Copilul cu dizabilitate intelectuală poate învăța noi abilități, dar o face mai lent.
- ✓ Un copil cu dizabilitate intelectuală este instruit și se dezvoltă în limitele capacităților sale.
- ✓ Metoda Floortime este puțin folosită în recuperarea și reabilitarea din Republica Moldova, dar dacă o utilizăm, atunci puterea relațiilor și a legăturilor interpersonale duc la dezvoltarea copilului în toate sferile de dezvoltare.
- ✓ Folosirea metodei Floortime mi-a permis să văd cine este copilul din fața mea, fără să-l fi etichetat la ceea ce spune diagnosticul despre el.
- ✓ Cel mai important este faptul că familia este o unitate. Trebuie să fie un sprijin pe termen lung, să dezvolte aptitudini sociale și să mențină o relație cât mai bună cu specialiștii, în scopul consolidării

- progreselor prin practicare la domiciliu a metodei.
- ✓ Viața arată că după depășirea obstacolului „școală”, copilul cu dizabilitate intelectuală reușește să se integreze destul de bine în profesie și în viață, ștergându-se diferențele dintre el și copilul tipic. (Olărescu 1993).

## RECOMANDĂRI

- Crearea unei baze de date la nivel național pentru stocarea datelor statistice despre dizabilitatea intelectuală, împărțirea după gradele de severitate, cu scopul de a evidenția copiii cu retard mintal ușor care pot fi educabili, pot achiziționa aptitudini școlare corespunzătoare aproximativ nivelului clasei a șasea. În cursul perioadei adulte, ei achiziționează de regulă aptitudini sociale și profesionale adecvate pentru un minimum de autoîntreținere.
- Modificarea Curriculei pentru studenții de la specialitatea Psihologie și psihopedagogie specială, cu scopul introducerii metodelor noi în lucru cu copiii cu dizabilitate intelectuală.
- Organizarea cursurilor de pregătire a specialiștilor în domeniu.
- Crearea unor servicii comunitare care oferă sprijin social și atenție familiilor și membrilor afectați.
- Organizarea de traininguri pentru a pregăti părinții copiilor cu dizabilitate intelectuală, cu scopul aplicării a tot ce învață pe propriul copil.
- Cursuri de etică pentru specialiștii din învățământul preșcolar, primar, gimnazial. Prioritar în relația cu copiii cu nevoi speciale este stabilirea încrederii între ei și profesor.
- Seminare sub formă de joc, teatru, clounade pentru copii din instituțiile preșcolare, primare, gimnaziale, cu scop informativ-educativ despre această categorie de copii. Pentru a dezvolta empatia, acceptarea și a tolera diferențele.
- Instruirea unor persoane pentru a deveni însoțitori la grădiniță, școala pentru copilul cu dizabilitate intelectuală (*din eng. Shadow - umbră*). Obiectivul primar pe care îl urmărește un shadow este învățarea copilului să devină independent.
- Crearea unor centre, școli profesionale pentru copii cu dizabilitate intelectuală, pentru a putea deprinde o profesie și a se integra în societate
- Una dintre cele mai mari surse de învățare și

- dezvoltare este grupul social.
- Nu în ultimul rând, dacă dorim să vorbim de o bună incluziune socială a persoanelor cu dizabilități, trebuie menționat faptul că pentru realizarea acesteia trebuie avute în vedere și campanii solide, duse cu scopul de a schimba o mentalitate încă distorsionată, asupra persoanelor cu dizabilități.
  - Crearea unor organizații de părinți pentru a se

conecta cu alte persoane în aceeași situație. Alte familii care se confruntă cu o situație similară vor servi drept suport fundamental și sursă de sfaturi neprețuite. Acest lucru este important nu numai pentru părinți, ci și pentru copii, astfel se leagă prietenii (*ceea ce este deseori cazul unui partener de viață*).

- Ajutându-se unii pe alții, se ajută în primul rând fiecare pe sine!

\*

\*\*

## INTRODUCTION

According to the most recent definitions included in DSM-5, intellectual disability is characterized by significant deficits both in cognitive functioning and at the level of adaptive behavior, through conceptual, social and practical skills. Mental retardation in young children is often missed by clinicians. The condition is present in 2% to 3% of the population either as part of a syndrome or a wider disorder. The causes of Mental Retardation are numerous and include genetic and environmental factors. In at least 30%-50% of cases, doctors cannot determine the etiology despite thorough evaluation. Diagnosis depends largely on a complete personal and family medical history and careful assessment of the child's development. On January 1st, 2021, according to the data of the National Social Insurance House, the number of people recognized as disabled in the Republic of Moldova was 174.5 thousand people, including 10.4 thousand children aged 0-17 years, i.e. 1.9% of the total number of children with habitual residence of the country.

In the case of children, the main cause of disability is mental and behavioral disorders - 26.2% and congenital malformations - 23.6%.

In the 2020-2021 study year, 9,787 students with special educational requirements were enrolled in educational institutions in the country: 9,246 students in general education institutions and 541 students in schools for children with intellectual and/or physical developmental disabilities.

People with intellectual disabilities have deficiencies in two areas:

1. Intellectual functioning - refers to a person's ability to learn, be motivated, make decisions and solve problems.

2. Adaptive behaviors - these are skills necessary for the normal functioning of everyday life, such as the ability to communicate effectively, interact with others and have the ability to self-care.

Mental disability is not a mental illness, but a specific condition, when a certain level of functioning of the central nervous system limits the development of the child's intellect. In these children, the normal development of cognitive processes is disrupted, and perception, memory, logical thinking, speech worsen. The ability to concentrate is reduced. They have limited vocabulary; they tend to use short phrases and simple sentences, as well as errors in the construction of phrases and sentences. They have difficulties in the learning process, understand and solve school tasks with difficulty, and have low self-esteem.

Mental disability is divided into:

- Mild mental retardation (*impaired IQ 70*)
- Moderate mental retardation (*imbecile, IQ less than 50*)
- Severe mental retardation (*idiot, IQ lower than 35*)
- Profound retardation (*IQ less than 20*)

Medical Rehabilitation and Physical Medicine, according to the order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova number 432 of 25.05.2011, is an independent medical specialty concerned with the promotion of physical and cognitive functioning, activities (including behavior), participation (including quality of life) and modification of factors personal and environmental. Thus, it is responsible for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation management of people with disabling conditions and co-morbidities at all ages. The main goal of Medical Rehabilitation and Physical Medicine is for people with disabilities as a result of illness or trauma, by using physiological mechanisms (*such as reflexes, functional adaptability, neuroplasticity*), including physical and mental

training, to be able to improve the physical and mental functioning, as well as the ability to actively participate in society. In the Republic of Moldova, the segment of rehabilitation, therapeutic support, and care for people with special needs is extremely deficient.

A less known therapeutic approach in the Republic of Moldova is DIR-Floortime, or play therapy, recommended for children with neurodevelopmental disorders. The method was developed by child psychiatrists Stanley Greenspan and Serena Wieder and is spread internationally in schools, kindergardens, specialized centers - it is almost unknown here. It is an approach based on scientific evidence.

Floortime follows the social, emotional and intellectual development of the child, the model based on the individual development relationship (IDR).

D – individual development, what stage he is at, how he is and where he is going.

I – individuality, how it responds, how it understands.

R – relationships, we live in a society and relationships are essential in development.

Floortime aims to help your child reach six milestones, key milestones that contribute to emotional and intellectual growth:

1. Regulation and interest in the world: *to be calm and feel good enough.*

2. Involvement and relating: *interest in another person and the world, developing a special bond with caregiver, differentiate the inanimate objects from people.*

3. Intentional two-way communication: *simple back-and-forth interactions between child and caregiver. Smiles, tickles, anticipatory play.*

4. Continuous social problem solving: *using gestures to indicate needs, desires, pleasure, angers. Using pre-language skills to show intent and become a creative and dynamic problem solver.*

5. Symbolic play: *Using words, images, symbols to communicate an intention, an idea. It communicates ideas and thoughts, not just wants and needs.*

6. Putting ideas into motion: *This stage is the foundation of logic, reasoning, emotional thinking and a sense of reality.*

### How does Floortime work?

Floortime takes place in a calm environment, supports development in a process full of respect,

commitment, involvement, cheerfulness and fun. It uses the power of relationships and interpersonal connections to develop attention, communication, adaptive behavior, and thinking. Play builds the foundation for joint attention, engagement and problem solving. Overall, this method encourages children to reach their full potential. She is guided by the principle of “*who am I*” rather than “*what does my diagnosis say*”.

The Floortime model was developed to adapt to each child and involve the family. Through the DIR model, cognition, language, and social and emotional skills are learned through relationships that involve emotionally meaningful exchanges. Likewise, the model considers children as individuals who are very different and who vary in their underlying sensory processing and motor capacities. As such, all areas of child development are interconnected and work together beneficially.

In this vein, I emphasize that the family is a unit. At the same time, a disabled person needs a separation from the family, becoming independent. The family must provide long-term harmony and support.

In the context presented above, we carried out a case study with the application of the Floortime Method to a 9-year-old R.C. patient, diagnosed with intellectual disability (*mild mental retardation*).

### Data about the child:

- Difficulties in establishing interpersonal relationships;
- Carrying out tasks at a slower pace, it takes longer to master;
- Disinterest in school tasks, gets involved in the activity for a short period of time;
- Emotional instability;
- Unstable attention, often reduced concentration;
- Language disorder, when he wants to express his thoughts, he uses a language that is difficult to understand;
- Lack of team collaboration, lack of social skills;
- Encounters difficulties in thinking, namely in abstraction, generalization. Focuses better on the image than on the word;
- Short-term memory predominates;
- He is afraid of punishment;
- Manifests feelings of inferiority, emotional instability, infantilism, anxiety.

**Short term goals:**

- Developing the ability to catch a moving object
- Hand-eye coordination
- Use of expressions: *up, down, above, next to, right/left hand, right/left foot*
- Confronting fears
- Verbal stimulation
- Expressing one's own opinion, emotions

**Long-term goals:**

- Increasing Motivation and interest in an activity
- Developing the ability to concentrate
- Verbal stimulation
- Acquiring behaviors that allow him to orient himself in space
- Involvement in groups with typical children so that they can interpret their own moods to form their self-image and increase their self-esteem
- The emotional involvement and satisfaction of working in collaboration with others
- Capitalizing on every positive experience of the student and encouraging its manifestation (*notice the child in front of others, awarding prizes, diplomas, rewards*)

**1. "Geometric Pieces"**

*"Playing with geometric pieces lays the foundation for the development of friendship, as it stimulates children to engage in positive social interactions with others"*  
(Rogers 1985)



Fig. 2. "Geometric pieces" game

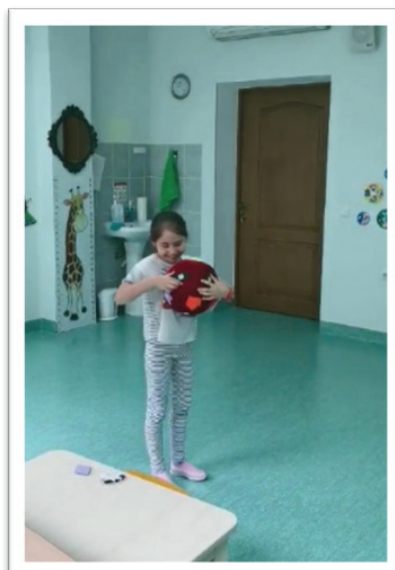


Fig. 3. "Catch the ball" game



Fig. 4. "Matching pictures" game

A box with wooden geometric figures in different colors is provided. The specialist names the color, but the children have to build it, to make a tower. At the same time, expressions like: *up, down, on, above, next to*, etc. are used.

Gradually they move to a common construction, so they tend to seek each other's help, and learn to tolerate differences. "*Prosocial behaviors such as smiling, taking turns participating in activities, helping and asking politely are developed in this way*" (Rogers 1985).

From the beginning the child with intellectual disability was insecure, he always looked at the typical one, followed his actions and repeated. After a few repetitions, hearing the instruction, he tried to carry it out without batting an eye, the low self-esteem gradually turned into self-confidence. The difficulty in establishing the interpersonal relationship decreases and a collaborative relationship is established between the typical child and the disabled one.

**2. "Catch the ball" game**

The task aims to establish the contact of the child with an intellectual disability with a typical child, the understanding of verbal instruction and the ability to follow and grasp the moving object. Hand-eye coordination, verbal stimulation and focus.

The ball is handmade, made of fabric, filled with cotton wool. Geometric figures are taped to the ball, each figure represents an animal. Children pass the ball from one to another, use both hands, peel off the

geometric figure, name it and identify which animal is represented on it. After they have unglued in turn, they continue to pass the ball from one to the other, and glue the details in place. The child sees what the typical child does, repeating the behavior, formulates a complete sentence, for example: „I unstick/take out the black penguin”, names the animals, makes an association between the geometric figure and the represented animal. If at the beginning of the session one felt uncertain coordination, slow and low-pitched language, at the end of the activity the disabled child almost shouted and passed the ball much more reliably and precisely. The interaction between them became much more cheerful and funny in places.

### 3. The “Matching Pictures” Game

Fruit and vegetable cards are placed in a box. The typical child names the object, the intellectually disabled child is left to associate the elements, is encouraged to name them and is asked for details, information about them (*where do they grow? what color are they? what shape? how do they taste?*).

The task is to develop logical thinking, encourage communication between children, improve concentration, attention, observation, increase interest in the environment. In addition to knowing the fruits and vegetables drawn on the cards, the child with an intellectual disability felt insecure at the beginning of the activity. Gradually, feeling support from the other children, she became much more confident and waited for approval.

### 4. The “Left-Right” Game

A4 sheets are prepared, on which the left hand/right hand, left leg/right leg are printed.

We stick them to the floor in three rows, and we alternate 2 hands and a foot, or 2 feet and a hand. One by one, we go from one end to the other of the route, respecting the traces printed on the sheets (left hand on the sheet with the left hand, right foot on the sheet with the right foot, etc.). As we walk the route, we shout what we are doing. When we make a mistake we go back to the starting line.

The goal of the game is to acquire a behaviour that allows the child to orientate in space, to use the terms left, right, forward, backward. Active, physical play engages the child simultaneously on a cognitive, emotional and social level.

The first journey of the disabled child was more difficult. The typical child followed. The next step was

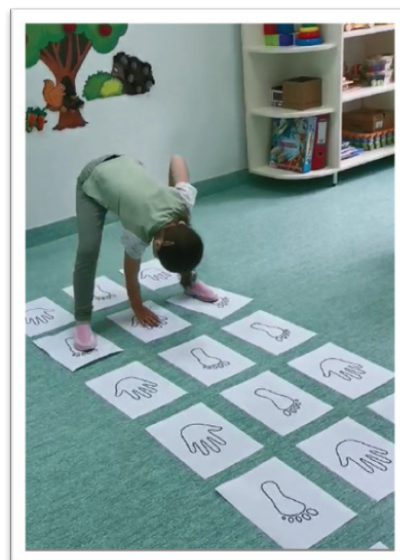


Fig. 5. "Left-right" game

much faster, the left/right concept was pronounced much faster, and the balance was maintained much better.

### 5. “Party Hat”

The specialist sits at the same level as the child. Have drawing paper and pencils handy. He is asked to draw something of his choice, thus giving him the feeling of control over the situation. After finishing drawing, the child is asked to think of scary things, thoughts or dreams that scare him and draw the one that scared him just a little. The specialist continues: *“Very well! now I want you to modify it a bit. Can you make it smaller? Or can you draw a party hat on him?” - So that is not as scary.*

While the child modifies the drawing, the specialist talks to him calmly, asks him what he drew about. It’s an amazing thing when he realizes that if he can change the drawing on paper, he can also change it in his head so that he is no longer afraid.



Fig. 6. "Party-hat" game



Figura 7. "Puppets" game

The children will gain confidence as they gain control over fearful thoughts and events.

### 6. Play with Puppets (on hand or fingers)

Children with intellectual disabilities often have low self-esteem, poor adjustment and are isolated. Playing with puppets, does not require many skills, but has a high level of results. The game offers the opportunity for commentary and enough goofy situations to create a relaxing environment. The puppets, or otherwise called the finger puppets, were made of fabric, by hand, representing a family, composed of mother, father, and three little girls.

The child is asked to act out a story to put his imagination to work. His story is supported by the specialist so as to reduce anxiety, fear. The scenes are small so that the child can project his emotions more easily.

Now is the turn of the specialist. The child listens carefully, his attention is captured. After a scene has been enacted, the child is challenged through discussion questions. A more effective dialogue is observed when it is supported with questions, encouraged to continue, valued for its own opinion.

### 7. Volunteering

People, in general, are convinced that what they experience - problems, thoughts and feelings are also shared by others. But there is a saying: "don't forget that you are unique, just like everyone else".

We are unique and yet so alike. Nowhere is this truth better seen than in a group. Children with intellectual disabilities feel that they have nothing of value to offer others. When they discover that they can still help, they feel invigorated and their self-esteem increases. In the group they can help each other by listening, offering mutual encouragement, sharing similar experiences, or simply by being present, free of criticism and prejudice. Children are known to imitate others. By observing others how they speak, how they behave, how they solve certain problems, children can learn from each other. The power of example should not be underestimated!

Children with intellectual disabilities feel isolated from their peers, unable to establish truly meaningful relationships that go beyond surface interaction. They need others, to feel understood and appreciated and equally to learn from them. This was the main goal in involving volunteers in the rehabilitation process. On the other hand, typical children (volunteers) understand that there is another "parallel world", with some not always obvious truths.



Fig. 8,9,10. Volunteering



Disability must be viewed with a normality that has been lost in people in general: involvement, the desire to know more about these children, compassion, empathy, respect for the disabled child, for his parent, for their choices, that's what we wanted typical children, the volunteers in our case, to see, understand and accept.

### CONCLUSIONS:

- ✓ According to the case study carried out, we can find that children with intellectual disabilities, just like the typical ones, love the game. Play is theoretically the most natural and effective care and help a child to grow.
- ✓ The child understands and believes our actions, not just our words. Every child learns better through play than through coercion.
- ✓ The child with intellectual disability can learn new skills, but does so more slowly.
- ✓ A child with an intellectual disability is trained and develops within the limits of his capabilities.
- ✓ The Floortime method is little used in recovery and rehabilitation in the Republic of Moldova, but if we will use it, then the power of relationships and interpersonal ties will lead to the development of the child in all spheres of development.
- ✓ Using the Floortime method allowed me to see who the child in front of me was without labeling him to what the diagnosis said about him.
- ✓ The most important thing is that the family is a unit. It must be a long-term support, develop social skills and maintain as good a relationship as possible with specialists, in order to consolidate progress by practicing the method at home.
- ✓ Life shows that after overcoming the obstacle named "school", the child with intellectual disability manages to integrate quite well in the profession and in life, erasing the differences between him and the typical child.

### RECOMMENDATIONS:

- Creation of a national database for the storage of statistical data on intellectual disability, divided by degrees of severity, with the aim of highlighting children with mild mental retardation who can be educated, can acquire school skills corresponding to approximately the level of the sixth grade. During the adult period, they usually acquire adequate social and professional skills for a minimum of

self-maintenance.

- Modification of the Curriculum for students from the specialty of Psychology and special psychopedagogy, with the aim of introducing new methods in working with children with intellectual disabilities.
- Organization of training courses for specialists in the field.
- Creating community services that provide social support and attention to affected families and members.
- Organization of trainings to prepare parents of children with intellectual disabilities, with the aim of applying everything they learn to their own child.
- Ethics courses for specialists in preschool, primary, secondary education. Priority in the relationship with children with special needs is establishing trust between them and the teacher.
- Seminars in the form of games, theater, clowning for children from preschool, primary, secondary schools, with informative-educational purpose about this category of children. To develop empathy, acceptance and tolerance of differences.
- Training some people to become attendants at the kindergarten, the school for children with intellectual disabilities (from Eng. Shadow). The primary objective of a shadow is to teach the child to become independent.
- Creation of centers, professional schools for children with intellectual disabilities, to be able to learn a profession and integrate into society.
- One of the greatest sources of learning and development is the social group.
- Last but not least, if we want to talk about a good social inclusion of people with disabilities, it should be mentioned that in order to achieve it, solid campaigns must also be taken into account, carried out with the aim of changing a still distorted mentality towards people with disability.
- Creating parent organizations to connect with others in the same situation. Other families facing a similar situation will serve as a vital support and source of invaluable advice. This is important not only for parents, but also for children, this is how friendships are made (which is often the case with a life partner).
- Helping each other helps each other first and foremost!

---

**BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY**

1. Valentina Olărescu Reșinerea în dezvoltarea psihică – suport curs, teorie-practică-terapie 1999
2. Heidi Gerard Kaduson, Charles E.Schaefer 101 tehnici favorite ale terapiei prin joc
3. Basic principles of Floortime Gomotova.E.S
4. [www.Finalcorrectedproof.pdf](#) Articol de cercetare -DiR/ Floortime Model for School Children with Language
5. Coplan J.Three pitfalls in the early diagnosis of mental retardation. Clin Pediatr.1982
6. American Association on Mental Retardation.Mental retardation. Definition, classification and systems of supports.9th ed. Washington 1993
7. [www.statistica.gov.md](#)
8. [www.stanleygreenspan.com](#)
9. [www.resarchgate.net](#)

# Reabilitarea pediatrică și serviciul de Intervenție Timpurie în copilărie în Moldova - experiențe, realități și rezultate

## Pediatric Rehabilitation and Early Intervention services in Moldova - experiences, realities and results

Ecaterina Gîncotă, Tatiana Cucu

### REZUMAT

**Introducere.** Una din verigile reabilitării pediatrică este identificarea timpurie a riscului apariției tulburărilor de dezvoltare, precum și implicarea părinților și a familiei extinse în procesul decizional vizavi de serviciile prestate. Intervenția Timpurie reprezintă un sistem conceput pentru a sprijini modelele familiale care promovează și determină buna dezvoltare a copilului. **Materiale și metode.** Prezenta cercetare reprezintă un studiu secundar, calitativ, sinteză narativă a literaturii, a publicațiilor și a rapoartelor de activitate ce a inclus analiza detaliată a bibliotecilor electronice și a bazelor de date, dar și a actelor normative. **Rezultate.** În Republica Moldova urmează să fie aliniat sistemul de reabilitare pediatrică la standardele internaționale. În ce privește tentativa de a crea un sistem de ITC pe parcursul a ultimilor 5 ani - au fost instruite echipe multidisciplinare în 36 de raioane, iar localizarea acestora urma să fie la nivel de Centre ale Medicilor de Familie. Actualmente, doar 4 centre pe republică pretind că prestează servicii ITC, iar dintre aceste centre, nu toate au echipele multidisciplinare necesare. Pe parcursul ultimului deceniu, în lipsa serviciilor de calitate de reabilitare prestate în instituțiile bugetare, doar în municipiul Chișinău au fost instituite 24 de clinici particulare ce prestează servicii de reabilitare costisitoare, inclusiv pentru copii de vârstă fragedă, ceea ce duce la sărăcirea familiilor ce au copii din grupul de risc și cu dizabilități. **Concluzii.** Crearea sistemului de reabilitare pediatrică, ce ar integra serviciile de intervenție timpurie în copilărie, ar duce la unificarea tuturor categoriilor de vârstă și a patologiilor, prevenind decăderea din sistem a copiilor.

**Cuvinte cheie:** dizabilitate, copii de vârstă fragedă, intervenție timpurie, Hotărâre de Guvern, raport Intervenție Timpurie, regulament.

### SUMMARY

**Introduction.** One of the links of pediatric rehabilitation is the early identification of the risk of developmental disorders, as well as the involvement of parents and extended family in the decision-making process regarding the services provided. Early Intervention is a system designed to support family models that promote and determine the good development of the child. **Materials and methods.** The present research represents a secondary, qualitative study, a narrative synthesis of literature, publications and activity reports that included a detailed analysis of electronic libraries and databases as well as normative acts. **Result.** In the Republic of Moldova, the pediatric rehabilitation system is to be aligned with international standards. Regarding the attempt to create an ITC system during the last 5 years - multidisciplinary teams were trained in 36 districts, and their location was to be at the level of Family Physician Centers. Currently only 4 centers per republic claim to provide ITC services, and not all of these centers have the necessary multidisciplinary teams. During the last decade, in the absence of quality rehabilitation services provided in budgetary institutions, 24 private clinics were established in the municipality of Chisinau alone that provide expensive rehabilitation services including for young children, those that lead to the impoverishment of families with children from the risk group and the disabled. **Conclusions.** The creation of the pediatric rehabilitation system, which would integrate early intervention services in childhood, would lead to the unification of all age categories and pathologists, preventing children from falling out of the system.

**Keywords:** disability, young children, early intervention, Government Decision, Early Intervention report, regulation.

### INTRODUCERE

Reabilitarea (atât pentru adulți cât și cea pediatrică) reprezintă o specialitate medicală independentă ce întrunește totalitatea de acțiuni ce duc la identificarea, evaluarea abilităților, stabilirea scopurilor de lungă și scurtă durată, promovarea funcționării fizice și cognitive, a activității (inclusiv comportamentul), a participării (inclusiv calitatea

vieții) și modificarea factorilor personali și de mediu. Astfel, reabilitarea trebuie să fie bazată pe principiile Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF) [1] (Figura 1) și să opteze pentru prevenirea, diagnosticarea, tratarea și managementul reabilitării persoanelor din grupul de risc și cei cu dizabilități de la naștere până la sfârșitul vieții. (Ordin 432, 2011) [2]

Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii, Chișinău, Republica Moldova

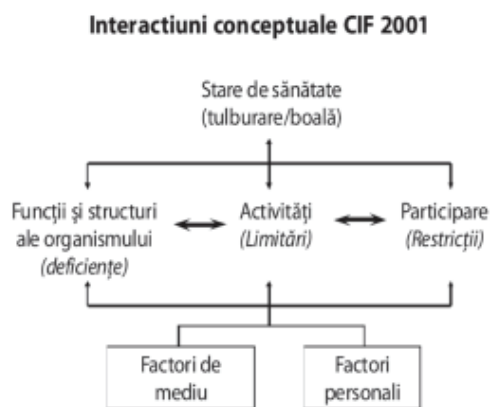
#### Adresa de corespondență:

Ecaterina Gîncotă, e-mail: [ecaterina.gincota@crcc.md](mailto:ecaterina.gincota@crcc.md)

Republican Rehabilitation Center for Children, Chisinau, Republic of Moldova

#### Corresponding Author:

Ecaterina Gîncotă, e-mail: [ecaterina.gincota@crcc.md](mailto:ecaterina.gincota@crcc.md)



**Figura 1. Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF), OMS, 2001**

Intervenția timpurie în copilărie (ITC) s-a dovedit a fi cel mai eficient serviciu prestat în copilăria fragedă și are drept scop susținerea copilului și a familiei dar și prestarea serviciilor medicale de calitate cât mai curând posibil.

Astfel, screening-ul copiilor de vârstă fragedă (0-3 ani) și includerea acestora în servicii de Intervenție timpurie (0-3 ani) sunt părți componente ale reabilitării pediatrice.

Pe parcursul ultimilor 15 ani, Republica Moldova a realizat un progres semnificativ în elaborarea, implementarea și promovarea politicilor în domeniul protecției copilului cu dizabilități, în conformitate cu standardele europene și internaționale. În anul 2009, Republica Moldova a ratificat Convenția ONU privind Drepturile Persoanelor cu Dizabilități, care a stat la baza unor reforme în domeniul protecției persoanelor cu dizabilități, iar în 2016 Guvernul Republicii Moldova a demonstrat angajamentul său în vederea dezvoltării și implementării serviciilor de intervenție timpurie prin aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Serviciilor de intervenție timpurie și a Standardelor minime de calitate.

La nivel global, există mai multe definiții ale conceptului „Intervenția Timpurie în Copilărie” (ITC). Unul din promotorii acestui domeniu, Michael Guralnick (Director, Centrul pentru Dezvoltare Umană și Dizabilitate, Profesor de psihologie și pediatrie, Universitatea Washington, 2001), definește „Intervenția Timpurie” drept „...sistem conceput pentru a sprijini modelele familiale de interacțiune dintre familie și copil, care promovează și determină buna dezvoltare a copilului”

Una din verigile importante în cadrul acestui sistem este identificarea cât mai precoce a tulburărilor

de dezvoltare și a riscului de evoluare a acestora, precum și educația părinților privind îngrijirea adecvată a copiilor ce prezintă tulburări de dezvoltare. În acest scop, inițial a fost preconizat să fie create Centrele de Intervenție Timpurie la Copii în cadrul Cabinetelor Copilului Sănătos din cadrul Centrelor de Sănătate, cu extinderea activității acestora pe domeniul intervenției timpurii [1-4].

Pentru ca acest mecanism să fie viabil, urma să fie efectuată consolidarea capacităților profesionale ale specialiștilor din echipele interdisciplinare din cadrul serviciilor nou create în domeniul intervenției timpurii la copii.

În acest context s-a impus necesitatea creării unui Curriculum pentru formarea profesională în domeniul intervenției timpurii a specialiștilor, prestatori ai serviciilor respective, la diferite etape de instruire [6].

Activitățile Serviciului ITC sunt axate pe:

1) identificarea timpurie a tulburărilor de dezvoltare și a potențialilor factori de risc pentru apariția acestora;

2) evaluarea necesităților de intervenție timpurie a copiilor cu tulburări de dezvoltare sau risc pentru apariția acestora, precum și evaluarea familiei acestora;

3) prestarea serviciilor de intervenție timpurie copilului și familiei, în conformitate cu Standardele minime de calitate;

4) facilitarea participării familiei/altui reprezentant legal a copilului în elaborarea și implementarea planului individual de intervenție timpurie;

5) stimularea dezvoltării copilului, în vederea asigurării obținerii potențialului maxim și incluziunii educaționale și sociale al acestuia [7-11].

## MATERIALE ȘI METODE

Prezenta cercetare reprezintă un studiu secundar, calitativ, sinteza narativă a literaturii și a publicațiilor din biblioteci electronice [9-19] ce a inclus analiza detaliată a actelor normative care reglementează implementarea unui serviciu nou la nivel de țară, dar și rapoartele pe activitate atât a organelor de resort cât și a entităților ce urmau să implementeze prevederile adoptate - Hotărârea Guvernului nr. 816, din 2016 [5], Programul Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală (Hotărârea Guvernului nr.1387 din 10 februarie 2007), Ordinul ministrului nr. 672/2021 (Regulamentul de funcționare a Cabinetului de dezvoltare a copilului), ordinului nr. 356 din 11.05.2017 cu privire la fortificarea

intervenției timpurii și a tratamentului de reabilitare a copiilor cu patologie neuro-motorie, ordinul 432, din 2011, cu privire la crearea și funcționarea Sistemului de Reabilitare Medicală și Medicină Fizică din Republica Moldova.

Cuvinte cheie de căutare – dizabilitate, copii de vârstă fragedă, intervenție timpurie, Hotărâre de Guvern, raport Intervenție Timpurie, regulament.

Au fost selectate 33 de surse, iar conform criteriilor de includere au fost alese 21 de publicații în limba română și engleză.

## REZULTATE

În ultimii 10 ani, în țară a fost elaborat și ajustat cadrul legal și normativ, în acest domeniu.

Cu scopul de a implementa serviciul de ITC în anul 2016, prin Hotărârea Guvernului nr.816, au fost aprobate:

- Regulamentul-cadru privind organizarea și funcționarea Serviciilor de intervenție timpurie;
- Standardele minime de calitate pentru Serviciile de intervenție timpurie.

Ulterior, în anul 2017 au fost operate modificări în Programul Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.1387 din 10 februarie 2007; în Normele metodologice de implementare a Programul Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală, aprobate prin ordin comun al Ministerului Sănătății și Companiei Naționale de Asigurări în Medicină precum și Criteriile de contractare a instituțiilor medico-sanitare.

Astfel, începând cu anul 2017, Serviciile de intervenție timpurie sunt contractate de către Compania Națională de Asigurări în Medicină - metoda de plată „buget global”, inclusiv pentru centrele private care prestează astfel de servicii (AO „ASCODE”; AO „SOS AUTISM”; AO „MOLDOVA AID”; Centrul IP „TONY HAWKS”).

Concomitent, cu suportul partenerilor a fost:

- elaborat, aprobat și implementat (în raioanele-pilot) ”Modelul regionalizat de Intervenție timpurie în copilărie în sistemul de sănătate”, care permite, pe lângă integrarea serviciilor existente la nivel local, fortificarea procesului de asistență acordată copilului și familiei de către o echipă interdisciplinară de profesioniști, cu coordonarea activităților de scurtă și lungă durată;
- elaborată și aprobată Curricula pentru medicii de

familie, medicii pediatri, medicii de familie și medicii pediatri rezidenți, în instruirea inițială și continuă în ”Intervenția timpurie în copilărie”;

- elaborat, aprobat și editat Suportul de Curs ”Intervenția timpurie în copilărie”;

- elaborate și aprobate Instrumentele instituționale de evaluare și monitorizare a activității Serviciului ITC: Fișa de evidență a copilului; Registrul de evidență a adresărilor; Registrul de evidență a serviciilor prestate și Formularul de raportare, și Fișa de evidență a serviciilor prestate.

- prin Ordinul Ministrului nr. 672/2021 a fost aprobat Regulamentul de funcționare a Cabinetului de dezvoltare a copilului, care reprezintă o resursă în dezvoltarea timpurie a copilului și este constituit la nivelul instituției de către asistența medicală primară.

De asemenea, a fost fortificată de către minister componenta vizitelor la domiciliu a asistenților medicali de familie prin organizarea vizitelor de supraveghere la domiciliu a copilului sănătos de 0-3 ani, conform Standardului de organizare a vizitelor de supraveghere la domiciliu a copilului sănătos de 0-3 ani, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 631/2017, în scopul asigurării supravegherii dezvoltării copiilor și îmbunătățirii stării de sănătate a acestora, reducerii inechităților în atingerea potențialului maxim de dezvoltare, iar după caz, încadrării oportune a lor în Serviciul de intervenție timpurie în copilărie.

Pe parcursul anilor 2017-2021, echipa Centrului de Intervenție Precoce ”Voinicel”, grație suportului financiar al donatorilor externi (Porticus, Austira, AHEAD Moldova și UNICEF Moldova) a realizat cursuri de instruire inițială în Intervenția Timpurie în Copilărie, a echipelor din toate teritoriile administrative ale republicii, astfel fiind pregătiți peste 300 de specialiști (medici de familie, pediatri, neurologi, reabilitologi, asistenți medicali, psihologi etc.).

În același timp, datorită suportului oferit de parteneri, inclusiv UNICEF-Moldova, A.O. LUMOS, CCF-Moldova, s-a reușit crearea Serviciilor ITC în mai multe teritorii-administrative și instituții republicane pentru copii, inclusiv: Centrul de plasament temporar și reabilitare pentru copii, Mun. Bălți, Centrul republican de reabilitare pentru copii, IMSP Institutul Mamei și Copilului, în raioanele: Florești, Ialoveni, Criuleni, Cahul, Ungheni etc.

Eforturile continue din parte Ministerului Sănătății și a organizațiilor neguvernamentale susținute de

organizații finanțatoare în implementarea serviciului de ITC pe parcursul ultimilor 5 ani a rezultat atât în acte normative cât și în instruirea a circa 300 de specialiști din toată țara.

*Dezvoltarea sistemului de Intervenție Timpurie, pe parcursul deceniilor, a trecut câteva etape de dezvoltare.*

În cadrul evoluției conceptului de „Intervenție Timpurie în Copilărie” sunt câteva etape - la etapa incipientă, **„Intervenția Timpurie în Copilărie” era centrată pe prestarea serviciilor pentru copil**, pe calitatea acestor servicii și pe schimbarea comportamentului copilului în mod direct. Această modalitate a fost preluată din reabilitarea pediatrică, sistem implementat peste hotarele republicii de câteva decenii deja care presupune reabilitarea copiilor începând cu perioada neonatală. Ce ține de practica la nivel național, copiii cu vârstă fragedă erau incluși în programul de reabilitare extrem de rar, și doar în anul 2008 la nivelul IMSP Institutul Mamei și a Copilului în Republica Moldova (IMC), a fost implementat sistemul de Follow-up, care presta nemijlocit servicii de evaluare, abilitare și supraveghere a copiilor din grupul de risc, în speță a celor născuți prematur (<37 săptămâni de sarcină). Durata programului de Follow-Up se limita la o perioadă de 2 ani de supraveghere și colaborare cu familia.

Fără îndoială, modelul de supraveghere a copiilor născuți prematur implementat la nivel de IMSP de nivelul III a fost unul revoluționar pentru RM, pentru prima dată familia fiind inclusă în procesul de abilitare, dar și activitatea cu psihologul care contribuia la acceptarea situației de către membrii familiei. Serviciul de follow up însă, acoperea necesitățile de supraveghere, colaborare specialiști-familie doar a unui singur grup de copii din grupul general de risc al nou-născuților – cei prematuri.

În acest context, era absolut necesară o abordare ținută a grupului general de copii din categoria de risc cu scop de a preveni tulburarea de dezvoltare și a dizabilităților care pot apărea ulterior. Astfel, crearea unui serviciu axat pe copiii de vârstă fragedă a devenit o problemă importantă din perspectiva politicii în domeniul sănătății.

Modelul de prestare *directă* a serviciilor pentru copil a stat la baza implementării ITC în majoritatea instituțiilor medico-sanitare publice și private din republică. Modelul direct de prestare a serviciilor nu diferă esențial de un serviciu de reabilitare, unde

specialiștii în dezvoltarea fizică și pedagogică a copilului de vârstă fragedă efectuau sesiuni de masaj, kinetoterapie, logopedie etc.

Principalele componente, și anume interacțiunea cu familia, evaluarea copilului folosind standardele europene de evaluare, colaborarea intersectorială cu asistența socială și instituțiile de învățământ preșcolar, insistarea la integrarea acestor copii în instituții de învățământ preșcolar de tip general, comunicarea diagnosticului și/sau explicarea reținerilor în dezvoltare, consilierea familiei extinse, învățarea părinților a metodelor de interacțiune cu copilul, adaptarea mediului casnic la necesitățile acestuia sunt doar câteva dintre principiile fundamentale ale serviciului de ITC care au fost omise.

Prin urmare, serviciul de ITC implementat în cadrul instituțiilor atât bugetare cât și a ONG, s-a rezumat la prestarea serviciilor directe, în marea majoritate medicale, care în final nu reprezintă un serviciu de ITC, unde pe prim plan se află familia.

Această modalitate selectivă de implementare a serviciilor de ITC, le-a permis instituțiilor bugetare și ONG să mărească bugetul instituțiilor prin contractarea serviciilor de ITC din partea Companiei Naționale de Asigurări Obligatorii în Medicină, iar respectarea standardelor minime de calitate nu a constituit o prioritate. De asemenea, lipsa unui organ de control a implementării acestora influențează negativ rezultatele implementării serviciilor de ITC.

Exemplul îl servește activitatea nemijlocită pe ultimii 5 ani a Centrului republican de reabilitare pentru copii în implementarea Serviciilor de Intervenție Timpurie.

Conform ordinului nr. 356 din 11.05.2017 cu privire la fortificarea intervenției timpurii și a tratamentului de reabilitare a copiilor cu patologii neuromotorie, în anul 2017 s-a aprobat prestarea serviciilor de intervenție timpurie și în cadrul Centrului Republican de Reabilitare pentru Copii. S-au stabilit criteriile de eligibilitate pentru programele de intervenție timpurie în cadrul CRRC, indicațiile și contraindicațiile medicale ale tratamentului în contextul acestor servicii, instrucțiunea metodică de trimitere a copiilor pentru intervenție timpurie și/sau tratament și indicațiile de raportare a serviciului către CNAM.

Au fost studiate și s-au implementat metodele de evaluare a dezvoltării copilului mic - DAYC (Developmental Assessment of Young Child, 2006) și

PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, 1992).

Reevaluarea copilului se realiza de 2-4 ori pe an și la necesitate cu înregistrarea tuturor datelor și progreselor. La atingerea vârstei de 3 ani copilul și familia (la necesitate) se transferă către serviciile de reabilitare sau abilitare. Niciun copil care a beneficiat de servicii de ITC nu a fost exclus din program înainte de a împlini vârsta de 3 ani (cu excepția celor ce au plecat peste hotarele țării), ceea ce denotă faptul că era pus accent pe numărul copiilor și nu pe rezultatele reale (circa 60% din toți copiii care beneficiază de servicii ITC urmează să fie excluși din program din motivul redresării situației prin dispariția simptomelor - exemplu dispariția reflexelor primitive până la vârsta de 6 luni). Nu a fost făcută evaluarea rezultatelor obținute pentru a determina eligibilitatea ulterioară a copilului și familiei pentru serviciul de ITC ulterioare.

Etapele IT în cadrul CRRC:

1. Programarea familiilor cu copii conform regulamentului și actelor necesare.
2. Consult separat oferit de diferiți specialiști cu efectuarea evaluării, determinarea eligibilității etc.
3. Elaborarea planului individual de reabilitare de către medicul neurolog pentru o perioadă de 2 săptămâni.

Din cele expuse mai sus, imediat se denotă faptul că familiile nu sunt implicate în proces.

*„Familia – colaborarea profesională este esențială pentru a optimiza rezultatele obținute de copii în cadrul serviciului ITC, iar cele două exemple de mai sus ne demonstrează lipsa serviciilor ITC de calitate.”*

**Modelul de furnizare a serviciilor colaborative** se bazează pe trei principii cheie: nevoile identificate ale familiei, responsabilitatea comună și împuternicirea familiei. Acest model stă la baza serviciilor de calitate de ITC.

Modelul de furnizare a serviciilor colaborative este implementat folosind un proces în patru etape: (1) obiective convenite de comun acord cu familia, (2) planificare comună cu familia, (3) implementare partajată (atribuirea rolului părintelui/părinților în procesul de reabilitare) și (4) evaluare partajată (evaluarea rezultatelor de comun acord cu familia).

Caracteristica unică a modelului este integrarea unor strategii și proceduri specifice pentru profesioniști pentru a favoriza procesele de colaborare

între familii și profesioniști. Acest model poate avea utilitate pentru optimizarea colaborării dintre familii și profesioniști pentru a promova împuternicirea familiei și pentru a optimiza rezultatele copiilor și familiei.

## CONCLUZII

În acest moment constatăm că în Republica Moldova a existat o tentativă de a crea un sistem de ITC pe parcursul a ultimilor 5 ani, au fost instruite echipe multidisciplinare în 36 de raioane, iar localizarea acestora urma să fie la nivel de Centre ale Medicilor de Familie, acolo unde familia și copilul au de fapt primul contact cu specialiștii la locul de trai.

Paradoxal însă, la nivel de CMF nu există specialiști în reabilitare, foarte rar pot fi identificate CMF care au specialiști în kinetoterapie, logopedie, psihologie etc. Pe de altă parte, CMF care posedă acei specialiști, prestează servicii contra cost (doar primele câteva ședințe sunt gratuite în baza recomandărilor medicului de familie). Astfel, referirea la centrele ITC nu este efectuată cu scopul de a nu pierde finanțarea din fonduri externe ale instituției.

Actualmente, din cele 36 de raioane și peste 300 specialiști instruiți, doar 4 centre din Republica pretind că prestează servicii ITC. De fapt, nu toate aceste centre au echipele multidisciplinare necesare, lucru care rezultă din lipsa finanțării și/sau a interesului managerului instituției de a implementa aceste servicii - unele au doar o maseuză, iar în cadrul altora medicul pediatru sau cel de familie realizează evaluările.

La momentul în care serviciile ITC sunt contractate de către CNAM ca un serviciu separat, posibilitatea de a primi finanțare suplimentară de la CNAM face dezvoltarea serviciului vulnerabilă - finanțarea se acordă, pe hârtie se raportează, dar de fapt nimic nu se schimbă. Lipsa unei entități de control al calității serviciilor prestate, bazate pe standardele de calitate minimă care ar verifica implementarea prevederilor HG 816, duce la folosirea denumirii doar de ITC pentru a primi finanțarea.

Modalitatea de finanțare per buget global, de asemenea, reprezintă un impediment în implementarea serviciilor de calitate - anual tot mai puțini copii (de facto) beneficiază de servicii ITC.

Situația creată la nivel de implementare a serviciului de intervenție timpurie în copilărie duce inevitabil la scăderea adresabilității familiilor la centrele de

ITC și reabilitare specializate. În contextul în care majoritatea serviciilor de supraveghere a sugariilor până la vârsta de 12 luni la medicul de familie au fost anulate (vizitele până la o lună, la 3 luni, 6, 9, și respectiv 12 luni), probabilitatea depistării unui deficit de dezvoltare a scăzut drastic. Astfel, o bună parte din copiii care pot dezvolta o dizabilitate se pierd în sistem și/sau familiile sunt nevoite să meargă la clinici private pentru a beneficia de intervenții. Pe parcursul ultimului deceniu, în lipsa serviciilor de calitate de reabilitare prestate în instituțiile bugetare, doar în municipiul Chișinău au fost instituite 24 de clinici particulare care prestează servicii de reabilitare, inclusiv pentru copii de vârstă fragedă.

### Cum se poate soluționa problema?

– Serviciul de intervenție timpurie, la fel ca celelalte servicii destinate reabilitării/abilitării copiilor, ar trebui să facă parte din serviciul de reabilitare.

– Echipa multidisciplinară în cadrul serviciului de ITC trebuie să includă – medic neurolog, medic pediatru, psiholog, logoped, kinetoterapeut, asistent social. Din acest motiv crearea, instruirea, asigurarea continuității activității acestora în toate raioanele Republicii Moldova este costisitoare și nu este argumentată a fi creată în toate raioanele.

– Procentul estimativ al copiilor care necesită servicii de intervenție timpurie este de aproximativ 2 % din totalul nou-născuților vii (UNICEF,2020). Acest procent reprezintă copiii ce dezvoltă o dizabilitate din totalul numărului de copii ce ar necesita servicii de ITC. Dat fiind faptul că numărul nașterilor pe teritoriul Republicii Moldova a scăzut sub nivelul de 30.000 nașteri pentru anul 2021, cifra estimativă de cazuri noi pe an este de aproximativ 600 copii noi ce vor necesita servicii ITC de înaltă performanță [22]. Cartografierea necesităților reale de a asigura echipe multidisciplinare în raioanele republicii trebuie să fie determinată de numărul de facto a copiilor nou-născuți vii pe raion. Astfel, luând în considerare estimările de mai sus, per raion anual se estimează a fi circa 16.6 copii noi care vor necesita echipă multidisciplinară, dintre care 60% vor decădea din grupul de risc pe parcursul primului an de viață din motivul redresării simptomelor alarmante.

– Totuși, crearea echipelor multidisciplinare pe întreg teritoriul țării a fost efectuată pe parcursul a 5 ani cu suportul Ministerului Sănătății și a expertizei Centrului de Intervenție Timpurie *Voinicel*. Acoperirea financiară

ce ține de formarea specialiștilor a fost integral acoperită de către donatorii externi, unica condiție a acestora fiind ca statul să-și asimileze responsabilitatea pentru sustenabilitatea acestora. Din păcate, acestor echipe nu le-a fost asigurată sustenabilitatea financiară din partea Autorităților Publice Locale (organe competente la nivel de raioane ale Republicii Moldova) dar și de către managerii unor centre ale medicilor de familie. Ar fi incorect, la momentul actual, să susținem că aceste echipe multidisciplinare încă există.

– Canalizarea specialiștilor formați la nivel de regiuni (Sud, Centru, Nord și Municipiul Chișinău) ar permite acoperirea necesității regionale de servicii de calitate de Intervenție Timpurie. În cazul în care sunt depistate devieri de la normă în dezvoltarea copilului la nivel de comunitate de către medicul de familie, aceste familii pot fi îndrumate la centrele regionale de ITC în Republică (Bălți, Ceadâr-Lunga, Criuleni, Edineț, Cahul). Aceste centre urmează să fie dotate și asigurate atât cu specialiștii necesari cât și evaluări standardizate la nivel european pentru a aprecia nevoile copilului și ale familiei și pentru a dezvolta Programul Individual de Reabilitare pentru copil. Centrele regionale vor fi în permanență comunicare cu specialiștii din comunitate și/sau cu Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii.

– Modelul posibil de implementare a serviciilor ITC la nivel de republică (Figura 2)

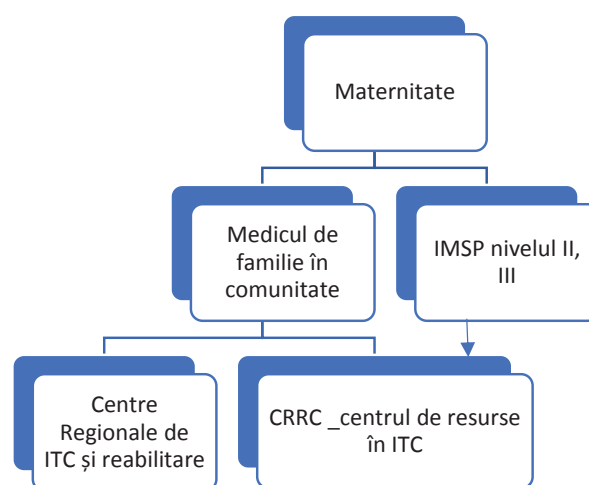


Figura 2. Model referire/prestare servicii ITC la nivel de republică.

– La nivel de raioane medicina primară trebuie să preia depistarea precoce, așa cum inițial erau efectuate vizitele până la 1 an - prima lună de viață cu vizite la domiciliu, obligatoriu vizite la medicul de familie la



1, 3, 6, 9 și 12 luni (la momentul actual, prima vizită se efectuează la vârsta de 3-4 luni, pentru vaccinare, după care ulterior la 1 an). Practica descrisă mai sus s-a dovedit a fi o practică foarte bună care permitea identificarea foarte precoce a semnalelor de alarmă în dezvoltarea copiilor cu o referire ulterioară către specialiștii de profil. Medicul de familie trebuie să cunoască toate semnele de alarmă în dezvoltarea precoce a copilului pentru a fi în stare să îndrume familia la serviciile necesare.

– Chișinăul este asigurat cu entități ce prestează ITC (NGO - Tony Hawks, CIP Voinicel, AO SOS Autism, Institutul Mamei și Copilului și Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii). La nivelul acestor prestatori urmează să fie implementate standardele minime de calitate a serviciului de ITC.

– Cei 20 de ani de activitate a CIP Voinicel în domeniul ITC ne permite să folosim resursele academice ale acestei organizații în fortificarea a 4-5 centre regionale de Intervenție Timpurie unde vor fi direcționați copiii.

– Centrul Republican de reabilitare pentru copiii, fiind unica instituție care prestează exclusiv servicii de reabilitare la nivelul republicii de la 0-18 ani, poate deveni centru de resurse în prestarea serviciilor de ITC, unde vor fi ulterior diagnosticate dereglări de dezvoltare precum TSA (tulburări din spectrul autist), care mai apoi vor fi redirecționați către terapii specifice.

– Instruirea aprofundată a specialiștilor din cadrul CRRC în domeniul screening-ului, diagnosticului și conduitei copiilor cu TSA este foarte importantă în vederea creșterii exponențiale a acestui diagnostic. Dat fiind faptul că serviciile necesare copiilor cu TSA sunt în strânsă corelație cu serviciile de ITC (de la vârsta de 1,6 ani), și fiind parte componentă a reabilitării la nivel internațional, ar fi corect de implementat acest serviciu de calitate la nivel de centru terțiar de reabilitare.

– Ceilalți copii din ITC care au nevoie de reabilitare vor beneficia la CRRC de program de reabilitare scurte și medii, lungi - este posibil pentru copiii din ambulatoriu, cu elaborarea ulterioară a planului individual de reabilitare pentru entitățile din localitate (CMF) cu supervizare ulterioară la distanță

și cu reinternări la distanță de o anumită perioadă pentru control și adaptare a planului de tratament.

– Unificarea tuturor componentelor reabilitării pediatrice (ITC, TSA, reabilitarea copiilor cu patologii neurologice, ortopedică ș.a. 0-18 ani), dar și crearea unui centru de excelență la nivel de republică care ar coordona toate cazurile, ar interveni cu supervizare online și fizică în raioane, prin crearea echipelor mobile, va determina continuitatea serviciilor de reabilitare și va preveni pierderea în sistem a copiilor care necesită aceste servicii.

– Crearea bazei de date comune a copiilor care au nevoie de reabilitare (registru RM copiilor cu paralizie cerebrală, cu boli genetice rare, cu tulburări din spectrul autist) este indispensabilă. Accesul la această bază de date ar trebui să fie posibil din toate instituțiile ce prestează servicii de reabilitare a copiilor - astfel va fi prevenită pierderea copiilor în sistem precum și dublarea serviciilor prestate aceluiași pacient). O bază de date comună ar permite efectuarea studiilor la nivel național pe reabilitare pediatrică.

– Experiența UNICEF de comun acord cu alți parteneri în Macedonia din decembrie 2020 [21], în promovarea și implementarea platformei online de servicii de Intervenție Timpurie în Copilărie, ne demonstrează cât de limitate sunt resursele necesare pentru a presta servicii de calitate de intervenție timpurie. Serviciile de Intervenție Timpurie nu sunt despre construcția noilor edificii, schimbări radicale în sistemul de prestare a serviciilor medico-sociale sau alte reforme - serviciul ITC este despre prezența sfatului specialistului la locul și timpul potrivit, o modalitate demonstrată ca fiind eficientă o reprezintă telemedicina. Tehnologiile avansate permit specialiștilor să fie alături de necesitățile familiei - unele evaluări pot fi aplicate copiilor la distanță prin interviewarea părinților și a îngrijitorilor dar și prin vizualizarea copiilor în mediul lor natural la domiciliu.

#### Care ar fi modalitatea de prestare a acestor servicii?

Rămâne de decis, dar cert este faptul că este necesar studiul necesității în conformitate cu numărul de copii care necesită potențial aceste servicii dar și obligatorie introducerea familiei în toate etapele de prestare de servicii [22].

\*

\*\*

## INTRODUCTION

Rehabilitation (both for adults and children) represents an independent medical specialty that brings together the totality of actions that lead to the identification, assessment abilities, functional diagnosis, establishment of long and short-term goals, promotion of physical and cognitive functioning, activity (including behavior), participation (including quality of life) and modification of personal and environmental factors. Thus, rehabilitation must be based on the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [1] (Figure 1) and aim for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation management of people at risk and those with disabilities from birth to the end of life. (Order 432, 2011) [2]

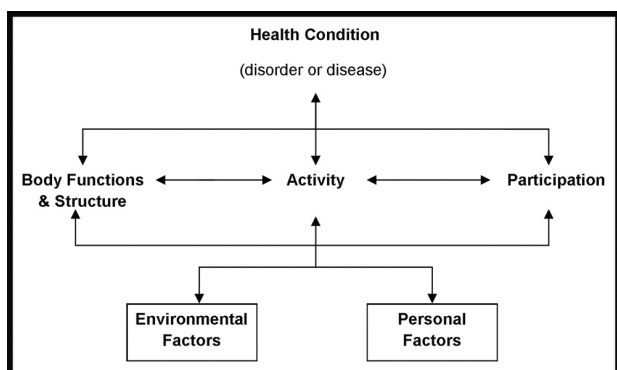


Figure 1. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), WHO, 2001

One of the first steps and most important steps in the process is early childhood intervention (ECI) that has proven to be the most effective service provided in early childhood and aims to support the child and the family but also to provide quality medical services as early as possible. In this way, the screening of young children (0-3 years) and their inclusion in Early Intervention services (0-3 years) are a component of pediatric rehabilitation.

During the last 15 years, the Republic of Moldova has made significant progress in the development, implementation and promotion of policies in the field of protection of the child with disabilities, in accordance with European and international standards. In 2009, the Republic of Moldova ratified the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities, which formed the basis of reforms in the field of protection of persons with disabilities, and in 2016, the Government of the Republic of Moldova

demonstrated its commitment to the development and implementation of EIS through approval of the framework Regulation on the organization and operation of Early Intervention Services and the Minimum Quality Standards.

Globally, there are several definitions of the concept of „Early Childhood Intervention” (ECI). One of the promoters of this field, Michael Guralnick (Director, Center for Human Development and Disability, Professor of Psychology and Pediatrics, University of Washington, 2001), defines „Early Intervention” as „...a system designed to support family patterns of interaction between family and child, which promotes and determines the good development of the child”.

One of the important links within this system is the early identification of developmental disorders and the risk of their evolution, as well as the education of parents regarding the appropriate care of children with developmental disorders. For this purpose, it was initially envisaged to create the Early Intervention Centers for Children within the Healthy Child Cabinets within the Health Centers, with the expansion of their activity in the field of early intervention [1-4].

In order for this mechanism to be viable, the strengthening of the professional capacities of the specialists in the interdisciplinary teams within the newly created services in the field of early intervention for children was to be carried out. In this context, it was necessary to create a Curriculum for the professional training in the field of early intervention of specialists, providers of the respective services, at different stages of training [6].

The activities of the ITC Service should be focused on:

- 1) early identification of developmental disorders and potential risk factors for their occurrence;
- 2) assessment of the needs for early intervention of children with developmental disorders or risk for their occurrence, as well as assessment of their family;
- 3) provision of early intervention services to the child and family, in accordance with the Minimum Quality Standards;
- 4) the active involvement of the child’s family in the development and implementation of the individual early intervention plan;
- 5) stimulating the child’s development, in order to ensure the achievement of the maximum potential and its educational and social inclusion [7-11].

## MATERIALS AND METHODS

The present research represents a secondary, qualitative study, the narrative synthesis of the literature and publications from electronic libraries [9-19] which included the detailed analysis of the normative acts that regulate the implementation of a new service at the country level, but also the activity reports of both the department as well as the entities that were to implement the adopted provisions - Government Decision no. 816, of 2016 [5], the Single Program of mandatory medical assistance insurance (Government Decision no. 1387 of February 10, 2007), Minister's Order no. 672/2021 (Regulations for the operation of the Child Development Cabinet), Order no. 356 of 11.05.2017 regarding the strengthening of early intervention and rehabilitation services for children with neuro-motor pathology, order 432, of 2011, regarding the creation and operation of the Medical Rehabilitation and Physical Medicine System of the Republic of Moldova. There were identified 33 sources, according to the inclusion criteria - 21 publications in romanian and english were selected.

## RESULTS

During the last 10 years, the legal and normative framework in this field has been developed and adjusted in the country:

In order to implement the ITC service in 2016, by Government Decision no. 816, the following were approved:

- Framework regulation regarding the organization and operation of early intervention services;
- Minimum quality standards for early intervention services.

Later, in 2017, changes were made to the Single Program of mandatory medical assistance insurance, approved by Government Decision no. 1387 of February 10, 2007; in the Methodological Norms for the implementation of the Single Program of mandatory medical assistance insurance, approved by joint order of the Ministry of Health and the National Medical Insurance Company, as well as the criteria for contracting medical and sanitary institutions.

Thus, starting from 2017, the Early Intervention Services are contracted by the National Medical Insurance Company - the „global budget” payment method, including for the private centers that provide such services (AO „ASCODE”; AO „SOS

AUTISM” ; AO „MOLDOVA AID”; IP Center „TONY HAWKS, AO CEI „Voinicel”...).

At the same time, with the support of partners, it was:

- elaborated, approved and implemented (in the pilot districts) the „regionalized model of early intervention in childhood in the health system”, which allows, in addition to the integration of existing services at the local level, the strengthening of the process of assistance provided to the child and the family by a interdisciplinary team of professionals, with the coordination of short and long-term activities;

- developed and approved Curriculum for family doctors, pediatricians, family doctors and resident pediatricians, in the initial and continuing training in „Early Intervention in Childhood”;

- developed, approved and edited the Course Support „Early intervention in Childhood”;

- developed and approved the institutional tools for evaluating and monitoring the activity of the ITC Service: the child's record sheet; Register of evidence of addresses; The service record register and the reporting form, and the service record sheet.

- by Ministerial Order no. 672/2021 was approved the Regulation of the operation of the Child Development Cabinet, which represents a resource in the early development of the child and is constituted at the level of the primary health care institution.

Also, the ministry has strengthened the home visit component of family medical assistants by organizing home supervision visits for healthy children aged 0-3 years, according to the standard for organizing home supervision visits for healthy children aged 0-3 years, approved by Order of the Ministry of Health no. 631/2017, in order to ensure the supervision of children's development and improve their health, reduce inequities in reaching their maximum development potential, and, as the case may be, their timely inclusion in the Early Childhood Intervention Service.

During the years 2017-2021, the team of the „Voinicel” Early Intervention Center, thanks to the financial support of external donors (Porticus, Austira, AHEAD Moldova and UNICEF Moldova), carried out initial training courses in Early Childhood Intervention, for teams from all territorial administrative offices of the republic, thus training over 300 specialists (family doctors,

paediatricians, neurologists, rehabilitators, medical nurses, psychologists, etc.).

At the same time, thanks to the support provided by partners, including UNICEF-Moldova, A.O. LUMOS, CCF-Moldova, successfully created ITC services in several administrative territories and national institutions for children, including: temporary placement and rehabilitation center for children, Balti municipality, national rehabilitation center for children, Chisinau, Mother and Child Institute, in the districts: Florești, Ialoveni, Criuleni, Cahul, Ungheni, etc.

The continuous efforts of the Ministry of Health and non-governmental organizations supported by funding organizations in the implementation of the ITC service during the last 5 years resulted both in normative acts and in the training of about 300 specialists from all over the country.

*The development of the Early Intervention system, over the decades, has gone through several stages of development.*

Within the evolution of the concept of „Early Childhood Intervention” there are several stages - at the initial stage, „Early Childhood Intervention” was focused on the provision of services for the child, on the quality of these services and on changing the child’s behavior directly. This modality was taken over from pediatric rehabilitation, a system implemented abroad for several decades already, which involves the rehabilitation of children starting from the post-neonatal period. As for the practice at the national level, children of young age were included in the rehabilitation program extremely rarely, and only in 2008 at the level of IMSP Mother and Child Institute in the Republic of Moldova (IMC), the Follow-up system was implemented<sup>3</sup>, which directly provided assessment, empowerment and supervision services for children from the group of risk, in the case of those born prematurely (<37 weeks of gestation). The duration of the Follow-Up program was limited to 2 years of supervision and collaboration with the family.

Undoubtedly, the model of supervision of prematurely born children implemented at the tertiary level was a revolutionary one for the Republic of Moldova, for the first time the family was included in the empowerment process but also the activity with the psychologist that contributed to the acceptance of the situation by the family members. The follow-up

service, however, covered the needs of supervision, specialist-family collaboration of only one group of children from the general risk group of newborns - the premature born ones.

In this context, a targeted approach to the general group of children at risk was absolutely necessary in order to prevent the developmental disorder and disabilities that may subsequently appear. Thus, the creation of a service focused on young children has become an important issue from a health policy perspective.

The model of direct provision of services for the child was the basis for the implementation of ITC in most public and private medical institutions in the republic. The direct service delivery model does not differ essentially from a rehabilitation service, where specialists in the physical and pedagogical development of the young child carried out massage sessions, physical therapy, speech therapy, etc.

The main components, namely the interaction with the family, the assessment of the child using the European assessment standards, the intersectoral collaboration with social assistance and preschool education institutions, the insistence on the integration of these children in general preschool education institutions, the communication of the diagnosis and/or the explanation of the apprehensions in development, counseling the extended family, teaching parents how to interact with the child, adapting the home environment to his needs are just some of the fundamental principles of the ITC service that have been omitted.

In this way, the ITC service implemented within both budgetary and NGO institutions was reduced to the provision of direct services, mostly medical, which in the end, does not represent an ITC service where the family is at the forefront.

This selective way of implementing ITC services allowed budgetary institutions and NGOs to increase the institutions’ budget by contracting ITC services from the National Compulsory Medical Insurance Company, and compliance with minimum quality standards was not a priority. Also, the lack of a control body for their implementation of quality services negatively influences the results of the implementation of ITC services.

The example is the direct activity over the last 5 years of the Republican Children’s Rehabilitation Center in the implementation of Early Intervention Services.

According to order no. 356 of 11.05.2017 regarding the strengthening of early intervention and rehabilitation treatment of children with neuromotor pathology, in 2017 the provision of early intervention services was also approved within the Republican Rehabilitation Center for Children. The eligibility criteria for early intervention programs within the CRRC, the medical indications and contraindications of treatment in the context of these services, the methodical instruction for reference of children for early intervention and/or treatment and the indications for reporting the service to National Insurance Company were established.

The screening and assessment methods of young children - DAYC (Developmental Assessment of Young Child, 2006) and PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, 1992), Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and 88) and others were studied and implemented.

The re-evaluation of the child is carried out 2-4 times a year and when necessary with the recording of all data and progress. Upon reaching the age of 3, the child and the family (if necessary) are transferred to the rehabilitation or habilitation services. No child who benefited from ITC services at the Republican Center for Rehabilitation for Children was excluded from the program before reaching the age of 3 (except for those who went abroad), which indicates that the emphasis was on the number of children and not on the real results (according to international data about 60% of all children who benefit from ITC services are to be excluded from the program due to the recovery of the situation through the disappearance of symptoms - for example, the disappearance of primitive reflexes by the age of 6 months). There was no evaluation of the results obtained to determine the subsequent eligibility of the child and family for further EI service.

IT stages within the CRRC:

1. Programming of families with children according to the regulations and necessary documents.
2. Provision of separate consultation of different specialists with evaluation, determination of eligibility, etc.)
3. Elaboration of the individual rehabilitation plan for a period of 2 weeks without establishment of objectives

From the statements made above, it is immediately obvious that the families are not involved in the process.

**„Family - professional collaboration is essential to optimize the outcomes achieved by children in the ITC service, and the two examples above are a proof of the lack of quality in ITC services.”**

The collaborative service delivery model is based on three key principles: identified family needs, shared responsibility and family empowerment. This model is the basis of quality EI services.

The collaborative service delivery model is implemented using a four-step process: (1) goals mutually agreed upon with the family, (2) joint planning with the family, (3) shared implementation (assigning the role of the parent(s) in the rehabilitation process) and (4) shared assessment (assessing outcomes jointly with the family).

The unique feature of the model is the integration of specific strategies and procedures for professionals to favor collaborative processes between families and professionals. This model may have utility for optimizing collaboration between families and professionals to promote family empowerment and optimize child and family outcomes.

## CONCLUSIONS

At the moment we note that, in the Republic of Moldova, an attempt was made to create an EI system during the last 5 years, multidisciplinary teams were trained in 36 districts, and their location was to be at the level of Family Physician Centers, where the family and the child actually have the first contact with the specialists at the place of residence.

Unfortunately, the Family Doctors Cabinets have no rehabilitation specialists, very rarely can one identify specialists in physical therapy, speech therapy, psychology, etc. On the other hand - FDC which has such specialists - provides services for a fee (only the first few sessions are free based on the family doctor's recommendations). In this way, the referral to EI centers is not made with the aim of not losing the institution's external funding.

Currently, out of the 36 districts and over 300 trained specialists, only 4 centers in the Republic claim to provide EI services. In fact, not all of these centers have the necessary multidisciplinary teams, which results from the lack of funding and/or the institution's manager's interest in implementing these services - some only have a masseuse, others - the pediatrician or family doctor applies the assessments.

At the time when EI services are contracted by National Insurance Company as a separate service, the possibility of receiving additional funding from this financial institution makes the development of the service vulnerable - funding is given, on paper it is reported when in fact nothing changes. The lack of an entity to control the quality of the services provided, based on the minimum quality standards that would verify the implementation of the provisions of GD 816 leads to the use of the name only of EIS to receive funding.

The method of financing per global budget also represents an impediment to the implementation of quality services - every year fewer and fewer children (de facto) benefit from EI services.

The situation created at the level of implementation of the Early Childhood Intervention service inevitably leads to a decrease in the addressability of families to specialized EIS and rehabilitation centers. In the context that, most of the services for the supervision of newborns up to the age of 12 months at the family doctor have been canceled (visits up to 1 month, at 3 months, 6, 9, and 12 months), the probability of detecting a deficit of development has decreased drastically. In this way, a good part of children who may develop a disability are lost in the system and/or families are forced to go to private clinics to benefit from interventions. During the last decade, due to the lack of quality rehabilitation services provided within the state institutions, 24 private clinics were established in the municipality of Chisinau alone, providing rehabilitation services including for young children.

### How can the problem be solved?

- The early intervention service, like the other services intended for the rehabilitation/enhabilitation of children, should be part of the rehabilitation system concept applied at the national level.

- The multidisciplinary team within the EI service must include - neurologist, pediatrician, psychologist, speech therapist, physiotherapist, social worker. For this reason, creating, training, ensuring the continuity of their activity in all districts of the Republic is expensive and it is not argued to be created in all districts.

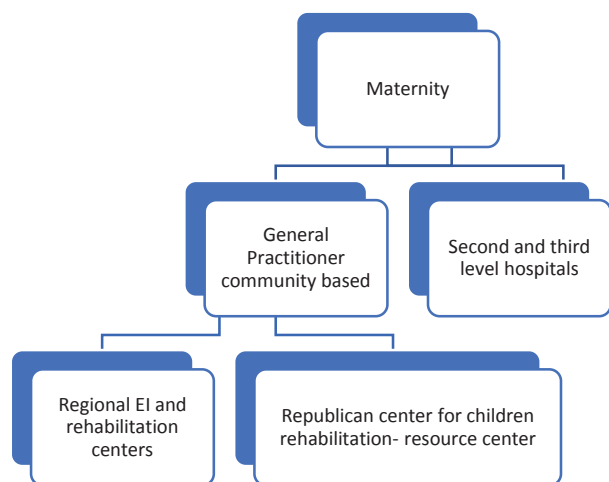
- The estimated percentage of children requiring early intervention services is approximately 2% of all live newborns (UNICEF, 2020). This percentage

represents children who develop a disability from the total number of children who would require ITC services. Given the fact that the number of births on the territory of the Republic of Moldova fell below the level of 30,000 births for the year 2021, the estimated number of new cases per year is approximately 600 new children who will require high-performance ITC services (22). The mapping of the real needs to ensure multidisciplinary teams in the districts of the republic must be determined by the de facto number of live newborns in the district. In this way, taking into account the above estimates, per district annually it is estimated that there will be around 16.6 new children who will require the multidisciplinary team, of which 60% will fall from the risk group during the first year of life due to the recovery of alarming symptoms .

- However, the creation of multidisciplinary teams throughout the country was carried out over 5 years with the support of the Ministry of Health and the expertise of the Center of Early Intervention Voinicel. The financial coverage related to the training of specialists was fully covered by external donors, their only condition being that the state assimilates its responsibility for their sustainability. Unfortunately, the financial sustainability of these teams was not ensured by the Local Public Authorities (competent bodies at the district level) but also by the managers of some centers of family doctors. It would be incorrect, at this time, to claim that these multidisciplinary teams still exist.

- The channeling of trained specialists at the regional level (South, Center, North and Chisinau City) would allow covering the regional need for quality Early Intervention services. If deviations from the norm in the child's development are detected at the community level by the family doctor, these families can be referred to the regional EI centers in the Republic (Bălți, Ceadâr-Lunga, Criuleni, Edineț, Cahul). These centers are to be equipped and provided with both the necessary specialists and standardized evaluations at European level to assess the needs of the child and the family and to develop the Individual Rehabilitation Program for the child. The regional centers will be in constant communication with the specialists in the community and or with the Republican Center for Rehabilitation for Children.

- The possible model for the implementation of ITC services at the level of the republic (Figure 2)



**Figure 2. ITC service referral/provision model at the level of the republic.**

– At district level, primary medicine must take over early detection, as initially visits were carried out up to 1 year - the first month of life with home visits, mandatory visits to the family doctor at 1, 3, 6, 9 and 12 months. (At the moment - the first visit is carried out at the age of 3-4 months, for vaccination, after which already later at 1 year.) The practice described above proved to be a very good practice that allowed very early identification of alarm signals in children's development with subsequent referral to narrow-profile specialists. The family doctor must know all the warning signs in the child's early development to be able to refer the family to the necessary services.

– Chisinau is provided with entities that are offering EIS (NGO-Tony Hawks, CIP Voinicel, AO SOS Autism, the Mother and Child Institute and the Republican Rehabilitation Center for Children). At the level of these providers, the minimum quality standards of the ITC service are to be implemented.

– The 20 years of activity of EIC Voinicel in the EI field allows us to use the academic resources of this organization in strengthening 4-5 regional Early Intervention centers where the children will be directed.

– The Republican Rehabilitation Center for children, being the only institution that exclusively provides rehabilitation services at the Republican level from 0-18 years, can become a resource and methodological center in the provision of EI services where such developmental disorders as ASD (disorders from the autistic spectrum), which will later be referred to specific therapies.

In-depth training of CRRC specialists in the field of screening, diagnosis and management of

children with ASD is very important in view of the exponential growth of this diagnosis. Given the fact that the services needed by children with ASD are in close correlation with the EI services (from the age of 1.6 years) as well as being a component of rehabilitation at the international level, it would be correct to implement this quality service at the international level of tertiary rehabilitation center.

– The other children from EI who need rehabilitation will benefit from short and medium rehabilitation programs at the CRRC, long-term rehabilitation is possible for children from the outpatient clinic, with the subsequent development of the individual rehabilitation plan for local entities (Family Doctors Cabinets) with subsequent supervision at distance and with re-admissions over a period for control and adaptation of the rehabilitation treatment plan.

– The unification of all components of pediatric rehabilitation (EIS, ASD, rehabilitation of children with neurological pathology, orthopedics, etc. of 0-18 years), but also the creation of a resource center at the level of the republic that would coordinate all cases, intervene with online supervision lines and physics in the districts by creating mobile teams, will determine the continuity of rehabilitation services and prevent the loss of children who need these services in the system.

– The creation of the common database of children in need of rehabilitation (the register of children with cerebral palsy, with rare genetic diseases, with disorders on the autistic spectrum and other disabilities) is indispensable. Access to this database should be possible from all institutions that provide rehabilitation services to children - in this way, the loss of children in the system will be prevented, as well as the duplication of services provided to the same patient). A common database would allow for national level scientific studies on pediatric rehabilitation.

– Establishing intersectoral collaboration, where the recommendations of the specialists from the Regional EI Centers will be implemented later by the specialists from the community, including in preschool institutions.

– UNICEF's shared experience with other partners in Macedonia from December 2020 [21], in promoting and implementing the online platform for Early Childhood Intervention services, shows us how limited the resources needed are to provide quality early

intervention services. Early Intervention Services are not about the construction of new buildings, radical changes in the system of providing medico-social services or other reforms - the EI service is about the presence of specialist advice at the right place and time, a method proven to be effective is telemedicine. Advanced technologies allow specialists to be with the needs of the family - some assessments can be applied

to children at a distance by interviewing parents and caregivers but also by visualizing children in their natural environment at home.

What would be the way of providing these services - remains to be decided, but it is certain that it is necessary to study the need according to the number of children who potentially need these services and focus on the holistic approach of the child and family [22].

## BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2002, <https://icd.who.int/dev11/1-icf/en>
2. Ordin 432, din 2011, cu privire la crearea și funcționarea Sistemului de Reabilitare Medicală și Medicină Fizică din Republica Moldova [https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ordinul\\_nr\\_432\\_din\\_25.05.2011.pdf](https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ordinul_nr_432_din_25.05.2011.pdf)
3. Paulina Finak, Amber Hastings-Truelove, Agnieszka Fecica, Beata Batorowicz, Therapy services for children and youth living in rural areas of high-income countries: a scoping review, *Disability and Rehabilitation*, 10.1080/09638288.2022.2074552, (1-23), (2022).
4. Hsiao-Yu Hsieh, Ling-Yu Chen, Kuang-Ling Ko, Hsiu-Hsiang Liu, Wen-Jiun Chou, Miao-Chun Chou, Ching-Shu Tsai, Liang-Jen Wang, Adjunctive sensory integration therapy for children with developmental disabilities in a family-based early intervention program, *Taiwanese Journal of Psychiatry*, 10.4103/TPSY.TPSY\_26\_20, 34, 3, (121), (2020).
5. Penny Hauser-Cram, Miriam Heyman, Kristen Bottema Beutel. 2017. *Early Childhood Education and Care for Children with Disabilities. The Wiley Handbook of Early Childhood Development Programs, Practices, and Policies*, pages 211-236.
6. Yoon H Lee. (2015) The paradox of early intervention: families' participation driven by professionals throughout service process. *International Journal of Child Care and Education Policy*
7. HOTĂRÂRE de Guvern Nr. 816, din 30-06-2016 privind organizarea și funcționarea serviciilor de intervenție timpurie și a standardelor minime de calitate pentru serviciile de intervenție timpurie [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=93683&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=93683&lang=ro)
8. Experiențe internaționale în domeniul intervenției timpurii în copilărie, Ivan PUIU, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15809/1/Puiu\\_I\\_Experiente\\_internationale\\_in\\_domeniul\\_interventiei\\_timpurii\\_p.32\\_35.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15809/1/Puiu_I_Experiente_internationale_in_domeniul_interventiei_timpurii_p.32_35.pdf)
9. Bailey D.B., Hebbeler K., Scarborough A., First experiences with early intervention: A national perspective, in *Pediatrics* 2004, no. 113, p. 887-896.
10. Bailey, D.B., A developmental system approach to early intervention, 2005.
11. Bronfenbrenner U., *The ecology of human development-experiments by nature and design*. Cambridge, Ma: Harvard University Press, 1979.
12. Bucun N., Sprânceanu M., *Fundamente psihopedagogice în ameliorarea stărilor Down și X-fragil*,
13. Cuznețov L., *Fundamente teoretice și metodologice ale educației pentru familie*. Teza de doctor habilitat în pedagogie, Chișinău, 2005, 358 p.
14. Dimova A., *Professional Education in Early intervention systems in Europe*, in Graz., 2005
15. Dunst C.J., Revisiting "Rethinking early intervention", in *Topics in Early Childhood Special Education*, 2000, no. 20(2), p. 95-104
16. *Early Childhood Intervention. Analyses of Situations in Europe. Key aspects and Recommendation*. European Agency for Development in Special Needs Education, 2005, ISBN: 8791500-60-5.
17. Ețco C., *Management în sistemul de sănătate*, Chișinău, Ed. Epigraf, 2006, 862
18. Guralnick M.J., Early intervention for children with intellectual disabilities: Current knowledge and future prospects, in *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 2005, no. 18, p. 313-324.
19. Johnson R., *Targeted early intervention programs and their benefits*, Texas, 2007, p. 11.
20. Mahoney G. et al., *The Relationship of Parent-Child Interaction to the Effectiveness of Early Intervention services for At-Risk Children and Children with Disabilities*, in *Topics in Childhood Special Education*, 1998, no. 18:1, p. 5-17
21. <https://www.unicef.org/northmacedonia/press-releases/online-early-intervention-services-children-disabilities-and-developmental-delays>
22. [https://www.unicef.org/moldova/media/4446/file/Copiii\\_Moldovei\\_editia\\_2020.pdf%20small\\_0.pdf%20.pdf](https://www.unicef.org/moldova/media/4446/file/Copiii_Moldovei_editia_2020.pdf%20small_0.pdf%20.pdf)



# Particularități clinico-paraclinice ale accidentului vascular ischemic spinal

## Clinical and paraclinical features of spinal cord stroke in children

Irina Istratuc<sup>1</sup>, Cornelia Calcâi<sup>1,2</sup>, Ana Antoși<sup>2</sup>, Lucia Pîrțu<sup>1,2</sup>, Maria Moldovanu<sup>1,2</sup>, Ina Paliu<sup>1,2</sup>, Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>

### REZUMAT

---

**Introducere.** Accidentul vascular spinal (AVS) la copii este o afecțiune extrem de rară, cu puține cazuri raportate la nivel mondial. AVS se complică cu sechele neurologice pe termen lung și cu nevoia de îngrijiri continue. **Scopul lucrării** rezidă în elucidarea etiologiei și particularităților evolutive ale AVS pediatric, prin descrierea unui caz clinic. **Materiale și metode:** un copil care s-a prezentat cu AVS (evoluție incertă), spitalizat în secția de neurologie a IMSP IMC (Mai 2022), a fost evaluat neurologic și imagistic (RMN spinală). **Rezultate:** acuze – lipsa mișcărilor în membrele inferioare; din anamneză: copilul a fost născut prematur cu malformație cardiacă congenitală - coarctare de aortă în loc istmic și se află în evidența cardiologilor. În luna aprilie a anului 2022 a fost efectuată intervenția chirurgicală cardiacă (resecția coarctăției aortei cu anastomoză termino-terminală extinsă pe arcul aortei). Postoperator, la câteva ore după trezirea copilului postanestezie, s-a constatat paraplegia inferioară flască. **Obiectiv:** lipsa mișcărilor în membrele inferioare, hipotonie și areflexie la ambele membre, disfuncția vezicii urinare și a tonusului sfincterului anal sub formă de incontinență. La RMN spinală se constată date sugestive pentru ischemie acută-subacută la conul medular (Th12 – L1). **Diagnostic:** AVS secundar corecției coarctăției de aortă. **Concluzii:** AVS reprezintă una dintre cele mai rare forme de accident vascular descrisă în literatură, precum și cea mai rară complicație care apare în urma corecției coarctăției de aortă. Recunoașterea timpurie a AVS reprezintă un lucru important în vederea corectitudinii tratamentului în etapa inițială a bolii și prognosticului acesteia. **Cuvinte-cheie:** accident vascular spinal (AVS), coarctarea aortei, copil, complicație.

### SUMMARY

---

**Introduction.** Spinal cord injury (SCI) in pediatric population is an extremely rare condition and only a few cases have been reported worldwide. SCI is complicated by long-term neurological sequelae and the need for ongoing medical care. **The purpose of the study** was to elucidate the etiology and the evolutionary patterns of pediatric SCI by providing a clinical case report. **Materials and methods.** The present paper has reported a clinical case of SCI (of unclear evolution) in a child, who was admitted to IMPH MCI (in May 2022), following a neurological and imaging examination (spinal MRI). **Results:** complaints - no movement in the lower extremities; from the anamnesis - the child was premature born with congenital heart disease - coarctation of the aorta in the isthmus site and was registered with cardiologists. In April 2022, the child underwent a heart surgery (resection of aortic coarctation with extended end-to-end anastomosis on the aortic arch). In the postoperative period, a few hours after the child woke up after anesthesia, flaccid lower paraplegia was found. **Objective data** - no movements in the lower limbs, hypotonia and areflexia in both lower limbs, as well as incontinence due to bladder and rectal sphincter dysfunction. Spinal MRI showed suggestive data for acute-subacute medullary cone (Th12 – L1) ischemia. **The diagnosis** of spinal cord ischemia secondary to aortic coarctation treatment was established. **Conclusions.** SCI is the rarest type of stroke reported in specialized literature, as well as one of the rarest complications that occurs following the aortic coarctation treatment. Early recognition of spinal stroke is significant for proper disease management and prognosis. **Keywords:** spinal cord stroke, coarctation of aorta, child, complication.

### INTRODUCERE

Accidentul vascular spinal (AVS) este o tulburare rară îndeosebi în populația pediatrică. AVS este cea mai rară formă dintre toate accidentele vasculare și se estimează faptul că 0,3-1% dintre toate cazurile raportate sunt la copii și adulți [1]. Ambele sexe par a fi afectate în mod egal [2, 3]. Ischemia și infarctul măduvei spinării au ca rezultat o mortalitate semnificativă, cu dizabilități și o calitate redusă a vieții

la supraviețuitori. În acest articol vom prezenta un caz clinic în care se descrie un accident vascular ischemic spinal la un copil sugar.

### CAZ CLINIC

Pacientul cu vârsta de 5 luni s-a prezentat în instituția noastră acuzând lipsa mișcărilor în membrele inferioare. Din anamneză reiese: copilul provine din sarcina a III-a, nașterea a III-a, sarcina

---

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

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

#### Adresa de corespondență:

Istratuc Irina, e-mail: irina.istratuc@yahoo.com

---

<sup>1</sup> State Medical and Pharmacy University "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> PHMI Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

#### Corresponding Author:

Istratuc Irina, e-mail: irina.istratuc@yahoo.com

nedispensarizată, nașterea la 34 săptămâni de gestație, prin operația cezariană de urgență din cauza preeclampsiei severe la mamă. Greutatea la naștere – 1643 gr, scorul Apgar 6/7 puncte. În perioada neonatală, copilul a fost diagnosticat cu MCC – coarctăția de aortă în loc istmic, tip infantil. La 14 zile de la naștere s-a efectuat angioplastia percutană cu ajutorul balonului, însă fără efect. Ulterior, o lună și jumătate mai târziu, în luna aprilie a anului 2022, copilul se internează în Secția de Cardiochirurgie, a spitalului “T. Moșneaga”, unde se efectuează rezecția cu anastomoză termino-terminală extinsă pe arcu aortei. La câteva ore după intervenție, după trezirea copilului postanestezie, s-a observat lipsa mișcărilor în membrele inferioare.

Copilul a fost consultat de specialistul neuropediatru, care a suspiciat diagnosticul de accident vascular spinal, după ce a fost transferat la Institutul Mamei și a Copilului. Parametrii vitali la internare: t – 37,4°C, pulsul (Ps) – 173/min, frecvența respiratorie (FR) – VAP, tensiunea arterială (TA) – 106/65mmHg, saturația de oxigen (SpO<sub>2</sub>) – 94%, TRC – 2 sec, tegumente palide, cianoză periorală, acrocianoză, desen vascular accentuat. Prezenta erupții la nivelul perineului - intertrigo cu zone de necroză extinse, prelucrate, cicatrice postoperatorie la nivelul omoplatului stâng, prelungită până la nivelul spatelui, mucoase cu aspect normal, istm faringian ușor hiperemiat, ganglioni limfatici periferici nepalpabili, elasticitate și turgor al țesuturilor scăzute, respirație aspră, moderat diminuată bilateral, cu raluri uscate și umede de calibru mediu bilateral, regiune precordială fără deformări vizibile, zgomote cardiace ritmice, sonore, suflu sistolo-diastolic organic în toate punctele de auscultație, abdomen moale, accesibil la palpare pe toată suprafața, ficat palpabil la + 2,5 cm de la nivelul rebordului costal drept.

**Examen neurologic:** copilul era conștient, deschidea ochii spontan, urmărea, pupilele (stânga=dreapta) OS=OD, fotoreacția a fost prezentă, tonusul muscular superior hipoton, tonus muscular inferior aton, redoare cefalică absentă, ROT superioare prezente, ROT inferioare absente, semne meningeene negative, fontanela anterioară (FA) 1,5 x 1,5 centimetri (cm), la nivelul oaselor. Actele fiziologice: disfuncția vezicii urinare și a tonusului sfincterului anal sub formă de incontinență. Investigațiile inițiale au arătat anemie ușoară, hemoglobina (Hg) 93 g/l, eritrocite 3x10<sup>9</sup>/μl, leucopenie 4,40 x 10<sup>9</sup>/l. Probele

pentru aprecierea funcției renale, electroliții și probele hepatice – în limite normale. Viteza de sedimentare a hematiilor – 5 mm/oră.

ECO-cardiografia a determinat hipertrofia pronunțată a pereților ventricolului stâng, dilatarea cavităților atriale; funcția de pompă a miocardului – mărită; gradientul presional în aorta descendentă - 10mmHg; FOP (4,0mm); defect al septului ventricular (4,0mm); insuficiența valvei mitrale gr.II; insuficiența valvei tricuspide gr.; hipertensiune pulmonară moderată.

RMN – 3T a regiunii dorsale a coloanei vertebrale cu contrast – date sugestive pentru ischemie acută/subacută a conului medular (fig.1).

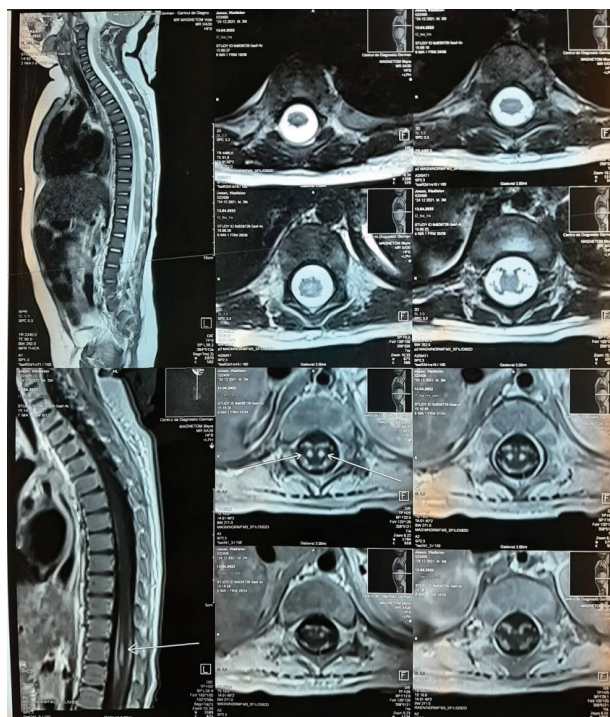


Fig.1. RMN -3T a regiunii dorsale a coloanei vertebrale cu contrast: date RMN sugestive pentru ischemie acută/subacută a conului medular.

Astfel, bazându-ne pe datele obținute prin intermediul examinărilor efectuate, am reușit să confirmăm diagnosticul: *Accident vascular ischemic spinal. Paraplegie inferioară flască. Disfuncția vezicii urinare și a tonusului sfincterului anal sub formă de incontinență. MCC. Stare după plastia coarctăției de aortă. FOP (4,0mm); defect al septului ventricular (4,0mm). Insuficiență cardiacă clasa funcțională III NYHA, cu fracția de ejeție mărită, stadiu C după AHA/ACC. Hipertensiune pulmonară moderată. Anemie gradul I.*

Pentru tratamentul AVS-ului s-a administrat: medicație anticoagulantă, hormonală – puls-terapia cu Metilprednisolon 30mg/kg, în primele ore după apariția simptomatologiei și kinetoterapie. Trei săptămâni postoperator, la stimularea dureroasă, s-a observat flexia ușoară la nivelul membrelor inferioare. Ulterior, 5 săptămâni mai târziu, actele fiziologice păreau a fi cu dinamică pozitivă. Starea copilului rămâne gravă, cert fiind faptul că restabilirea totală nu este posibilă, dar totuși speranța la o oarecare recuperare există.

## DISCUȚII

Ischemia acută a măduvei spinării poate apărea în anumite situații clinice: malformații cardiovasculare congenitale, hernie cerebeloasă, boala tromboembolică și infecții, însă în ciuda unei investigații amănunțite, o sursă cauzală nu poate fi identificată într-o proporție semnificativă [12, 15, 17]. O parte a cazurilor documentate apar în cadrul patologiei aortice acute sau al intervenției chirurgicale aortice. AVS-ul și paraplegia reprezintă cele mai grave complicații care apar în urma reparării coarctăției de aortă. Conform etiologiei cardiovasculare putem clasifica AVS-ul în spontan și periprocedural [26]. Chirurgia aortică a fost recunoscută de mult timp ca fiind un factor de risc pentru accidentul vascular spinal. Ischemia măduvei spinării poate apărea atât în timpul clamping-ului încrucișat, cât și în timpul declampingului, acesta din urmă datorită reperfuziei bruște a viscerelor și hiperperfuziei rezultate din arterele radiculare [23]. Durata timpului de cross-clamp, factorii de risc vasculari preexistenți și lungimea segmentului aortic reparat contribuie la apariția riscului. Din fericire, această complicație este rar întâlnită deoarece majoritatea pacienților cu coarctăție au vase colaterale în supraabundență, ceea ce permite perioade lungi de clamping încrucișat aortic. Etiologia paraplegiei nu este identificată, dar faptul că apare de obicei în timpul reparației, sugerează totuși că este implicat factorul anatomic [4]. O importanță majoră au numărul arterelor în care se divid arterele intercostale și durata timpului clamping-ului încrucișat. Cu toate acestea, numărul extrem de mic de cazuri raportate nu poate permite să fie făcută o concluzionare și corelație certă între repararea coarctăției de aortă și dezvoltarea paraplegiei la sugar. Este remarcabil faptul că datele de literatură ne relevă dezvoltarea paraplegiei, care poate apărea spontan, fără intervenție chirurgicală

la pacienții cu coarctăție de aortă [3, 7, 9, 13, 22]. Leziunea măduvei spinării se poate declanșa datorită unui posibil anevrism de arteră intercostală, care poate comprima artera spinală anterioară sau se poate rupe în canalul vertebral [3]. Cert este faptul că anomaliile cardiovasculare congenitale pot duce la compromiterea vasculară și infarct [8]. De asemenea, una din cauzele ipotetice ale afectării ischemice a măduvei spinării ar putea fi prematuritatea copilului [20], dat fiind faptul că la aceștia autoreglarea fluxului sanguin al coloanei vertebrale este deficitară [19].

Prezentarea clinică al AVS-ului depinde în principal de localizarea și amploarea infarctului. Ca și în cazul infarctului cerebral, debutul infarctului măduvei spinării este de obicei brusc. La majoritatea pacienților manifestările clinice se dezvoltă rapid, simptomatologia maximă fiind atinsă în 12 ore pentru > 50% dintre pacienți. Prezentarea neurologică a infarctului măduvei spinării este în mare măsură definită de teritoriul vascular implicat [12]. În concordanță cu funcția sa neuroanatomică, simptomatologia AVS-ului este variată, variind de la slăbiciune minoră la parapareză cu retenție urinară și dereglări ale sfincterului anal. Deficitele neurologice se vor manifesta sub nivelul AVS, datorită distribuției anatomice a căilor medulare afectate [10, 11, 18]. Diagnosticul diferențial include mielopatia idiopatică, mielita infecțioasă și cea inflamatorie. Metoda de elecție în confirmarea diagnosticului este imagistica prin rezonanța magnetică (IRM), și ar trebui să includă mai multe secvențe [24]. De asemenea această metodă ne oferă informații referitor la etiologia AVS-ului [11, 12]. Imagistica poate fi normală la început, dar dacă suspiciunea clinică este mare, RMN-ul trebuie repetat în următoarele 2 până la 7 zile [21].

Nu există protocoale standardizate pentru tratamentul AVS. Managementul pe termen lung include controlul tensiunii arteriale, îngrijirea de susținere și terapia de reabilitare [25]. Corticosteroizii, terapia anticoagulantă și imunoglobulina pot fi utilizate la copii și adolescenți, dar fără nicio dovadă care să le susțină eficacitatea [21, 25]. Singurul tratament care s-a dovedit a avea succes în obținerea unor rezultate este terapia de reabilitare [2].

În contextul celor expuse, cazul clinic descris mai sus prezintă un interes vădit, deoarece accidentul vascular ischemic spinal s-a dezvoltat spontan în urma aortoplastiei, necomplicată din punct de vedere tehnic la un copil-sugar.

## CONCLUZII

Patologia aortică, precum și intervențiile de reparare la nivelul aortei reprezintă factori de risc pentru producerea leziunii ischemice la nivelul măduvei spinării.

Examenul prin imagistică spinală rămâne a fi

\*

\*\*

## INTRODUCTION

Spinal cord stroke is a rare disorder especially in the pediatric population. SCS is the rarest type of all vascular strokes and is estimated to account for 0.3 – 1% of all reported cases in children and adults [16]. Both sexes appear to be equally involved [5, 12]. Spinal cord ischemia and infarction result in a significant mortality rate, disability, and reduced quality of life among survivors. This article will present a clinical case describing spinal ischemic stroke in an infant.

## CASE REPORT

A 5-month-old patient was admitted to our institution with complaints of no lower limb mobility. Retrieved from anamnesis: the child was born from the 3<sup>rd</sup> pregnancy, the 3<sup>rd</sup> birth, unplanned pregnancy, childbirth at 34 weeks of gestation by emergency caesarean surgery due to a severe preeclampsia in the mother. Weight at birth – 1643 gr, Apgar score – 6/7 points. In the neonatal period, the child was diagnosed with congenital heart malformation – coarctation of the aorta in the isthmus, infantile type. More than 14 days after birth, percutaneous balloon angioplasty was performed, but to no avail. A month and a half later, in April 2022, the child was hospitalized within the Cardiosurgery Department of the “T. Mosneaga” hospital, where the resection was performed with an extended end-to-end anastomosis on the aortic arch. A few hours after the intervention, after the child woke up after anesthesia, there was a lack of movement in the lower extremities. The child was consulted by the neuropediatric physician, who suspected a spinal vascular stroke. The child was transferred to the Mother and Child Institute. Vital parameters at admission: temperature – 37,4°C, pulse (Ps) – 173/min, respiratory rate – artificial ventilation of the lungs, blood pressure – 106/65mmHg, oxygen saturation – 94%, capillary refill time – 2sec. Skin was of pale-sour tint, perioral cyanosis, acrocyanosis,

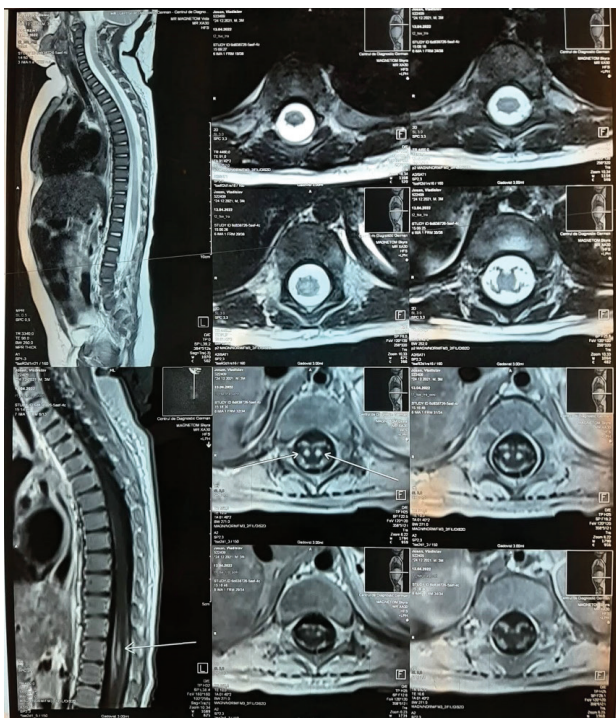
standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului, alte teste fiind necesare doar în funcție de manifestările clinice.

Inițierea timpurie a terapiei de reabilitare crește posibilitățile de recuperare.

with a pronounced vascular pattern. The presence of perineal rash- intertrigo with enlarged, processed areas with necrosis. Postoperative scar on the left shoulder blade, circular on the back; mucous membranes of a normal appearance, the isthmus of the pharynx was slightly hyperemic; peripheral lymph nodes were not palpable; decreased elasticity and turgor of tissues; difficulty breathing, moderately weakened on both sides, followed by dry and moist rales of medium caliber on both sides; no visible precordial deformities; rhythmic heart sounds, sonorous organic systolic-diastolic murmur at all points of auscultation; soft abdomen, accessible to palpation over the entire surface; the liver +2.5cm from the level of the right rib.

On neurological examination, the child was conscious, opened the eyes spontaneously, could follow, pupils R=L, photoreaction was present, hypotonic upper muscle tone, atonic lower muscle tone, no head reflex, upper OTR (osteo-tendinous reflex) present, lower OTR absent, negative meningeal signs, anterior fontanelle 1,5 x 1,5 cm, at bone level. Physiological acts: bladder and anal sphincter tone dysfunction as incontinence. Initial investigations showed mild anemia, hemoglobin 93g/l, erythrocytes 3x10<sup>6</sup>/μl, and leukopenia 4,40x10<sup>9</sup>/l. The assessment of the kidney function, electrolytes and liver revealed normal limits. Erythrocyte sedimentation rate – 5mm/hour.

The echocardiography determined a pronounced hypertrophy of the left ventricle walls, dilation of the atrial cavities; an increased pumping function of the myocardium; a gradient pressure in the descending aorta – 10mmHg; foramen ovale permeable (FOP) – 4.0mm; defect of ventricular sept (DVS) – 4.0mm; mitral valve insufficiency gr.II; tricuspid valve insufficiency gr.I. Moderate pulmonary hypertension. 3T MRI of the dorsal spine with contrast was suggestive data for acute/subacute ischemia of the medullary cone (fig.1).



**Figure 1. 3T MRI of the dorsal spine with contrast: MRI data suggestive of acute/subacute ischemia of the conus medullaris.**

Thus, based on the data obtained from examinations, the conclusive diagnosis was confirmed as Spinal ischemic stroke. Flaccid lower paraplegia. Bladder and sphincter tone dysfunction viz. incontinence. Congenital heart malformation. The patient's condition after aortic coarctation plasty. FOP (4.0mm). VSD (4.0mm). Heart failure NYHA functional class III, AHA/ACC stage C, with increased ejection fraction. Moderate pulmonary hypertension. Anemia 1<sup>st</sup> grade. The treatment of spinal stroke included: anticoagulant medication, hormonal – pulse-therapy with Methylprednisolone 30mg/kg in the first hours after the onset of symptoms and exercise therapy. Over 3 weeks postoperatively, slight flexion was observed in the lower limbs upon pain stimulation. Over 5 weeks, the physiological acts seemed to have positive dynamics. The child's condition remains severe. It is obvious that no total recovery is possible and yet there is hope for some recovery.

## DISCUSSIONS

Acute spinal cord ischemia can occur in several clinical situations: congenital cardiovascular malformations, cerebellar herniation, thromboembolic disease and infections, however, despite thorough

investigations, a causal source cannot be identified in a significant proportion [12, 15, 17]. Some of the documented cases occur due to an underlying acute aortic pathology or aortic surgery, AVS and paraplegia being the most serious complications that occur following aortic coarctation repair. According to the cardiovascular etiology, spinal strokes are classified into spontaneous and periprocedural [26]. Aortic surgery has long been recognized as a risk factor for spinal cord injury. Spinal cord ischemia can occur during both cross-clamping and declamping, the latter is due to sudden reperfusion of the viscera and hyperperfusion resulting from the root arteries [23]. The cross-clamping time, preexisting vascular risk factors, and length of aortic repair contribute to risks. Fortunately, this complication is rarely encountered because most patients with coarctation have an overabundance of collateral vessels allowing long periods of aortic cross-clamping. The etiology of paraplegia has not been identified, yet, the fact that it usually occurs during repair suggests the involvement of the anatomical factor [4]. The number of arteries into which the intercostal arteries divide and the duration of the cross-clamping are of major importance. However, an extremely scarce number of reported cases cannot allow making a definite conclusion and stating a correlation between aortic coarctation repair and development of infantile paraplegia. It is remarkable that literature data reveal that paraplegia can develop spontaneously, without surgical intervention, in patients with coarctation of the aorta [3, 7, 9, 13, 22]. Spinal cord injury can be triggered by a possible intercostal artery aneurysm, which can compress the anterior spinal artery or rupture into the vertebral canal [3]. It is certain that congenital cardiovascular anomalies can lead to vascular compromise and infarction [8]. Also, one of the hypothetical causes of the ischemic damage of the spinal cord could be the prematurity of the child [20], given the fact that the self-regulation of the spinal blood flow is deficient in those babies [19]. The clinical presentation of spinal stroke depends mainly on the location and extent of the infarct. As well as in the cerebral infarction, the onset of spinal cord infarction is usually sudden. In most patients, clinical manifestations develop rapidly, with peak symptoms being reached within 12 hours in more than 50% of patients. The neurological presentation of spinal cord infarction is largely defined by the vascular territory

involved [12]. Consistent with its neuroanatomical function, the symptoms of spinal stroke vary from minor weakness to paraparesis, followed by urinary retention and anal sphincter abnormalities. Neurological deficits will manifest below the spinal stroke's level due to the anatomical distribution of the affected medullary pathways [10, 11, 18]. Differential diagnosis includes idiopathic myelopathy, infection and inflammatory myelitis. The method of choice in confirming the diagnosis is the magnetic resonance imaging (MRI), and it should include several sequences [24]. This method also provides information regarding the etiology of the spinal stroke [11, 12]. Imaging may be normal at first, but if clinical suspicion arise, MRI should be repeated in the next 2 to 7 days [21]. There are no guideline for spinal stroke treatment. Long-term management includes blood pressure control, supportive care, and rehabilitation therapy [25]. Corticosteroids, anticoagulant therapy and immunoglobulins can be used in children and adolescents, however no

evidence to support their effectiveness has been reported [21, 25]. The only treatment that has been shown to be successful in achieving any results is the rehabilitation therapy [2]. In the context of the above, the clinical case described in this article shows an obvious interest, since the spinal stroke developed spontaneously in an infant following an aortoplasty, which was considered technically an uncomplicated one.

## CONCLUSIONS

Aortic pathology, as well as aortic repair interventions, are considered risk factors for developing ischemic spinal cord injury.

Spinal imaging examination are the gold standard for confirming the diagnosis, whereas the other tests are required only depending on the clinical manifestations.

Early rehabilitation therapy intervention might increase the recovery rate.

## BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Romi F, Naess H. Spinal cord infarction in clinical neurology: a review of characteristics and long-term prognosis in comparison to cerebral infarction. *Eur Neurol* 2016; 76: 95-8.
- Al-Shaikh RH, Czervionke L, Eidelman B, Dredla BK. Spinal cord infarction. *NCBI Bookshelf*; 2019.
- Brewer LA III, Fosburg RG, Mulder GA, Verska JJ: Spinal cord complications following surgery for coarctation of the aorta. *J THORAC CARDIOVASC SURG* 1972, 64:368-381.
- Carlos R. Moraes, M.D., F.A.C.S., Jorge V. Rodrigues, M.D., Ricardo C. Lima, M.D., Mozart Escobar, M.D., Mauro B. Arruda, M.D., Ivan Cavalcanti, M.D., and Edgar G. Victor, M.D. Spontaneous development of paraplegia after repair of coarctation of the aorta. From the Institute of Diseases of the Chest of Recife, Hospital Portugues, and the Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Federal University of Pernambuco Medical School, Recife, Brazil, 1985; 89:942-947.
- Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, Howard JF. Spinal cord infarction: etiology and outcome. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):321-30.
- Geldmacher DS, Bowen BC. Vascular Disease of the Nervous System. In: *Neurology in Clinical Practice*, 4th, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Eds), Butterworth Heinemann, Philadelphia. 2004; p.1313.
- Haberer H: Ein Fall von seltenem Kollateral-Kreislauf bei angeborener Obliteration der Aorta und dessen Folgen. *Z. Heilk* 1903, 24:26.
- Kuker W, Weller M, Klose U, Krapf H, Dichgans J, Nagele T. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction—high resolution imaging and time course of diffusion abnormality. *J Neurol* 2004, 251:818–824.
- Kunst AB, Heybroek RP: Compression of the spinal cord caused by collateral arteries in the vertebral canal in coarctation of the aorta. *Arch Chir Neerl* 21:251, 1969
- Müller KI, Steffensen LH, Johnsen SH. Thrombolysis in anterior spinal artery syndrome. *BMJ Case Rep*. 2012 Sep 07.
- Nedeltchev K, Loher TJ, Stepper F, Arnold M, Schroth G, Mattle HP, et al. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome. *Stroke* 2004; 35(2): 560-5 [CrossRef]
- Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch Neurol* 2006; 63(8): 1113-20.
- Peterman AF, Yoss RE, Corbin FB: Syndrome of occlusion of anterior spinal artery. *Mayo Clin Proc* 1958, 33:23.
- Piffaretti G, Bonardelli S, Bellosta R, et al. Spinal cord ischemia after simultaneous and sequential treatment of multilevel aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1435–42.
- Robertson CE, Brown RD, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Recovery after spinal cord infarcts: long-term outcome in 115 patients. *Neurology*. 2012 Jan 10;78(2):114-21.
- AbdelRazek MA, Mowla A, Farooq S, Silvestri N, Sawyer R, Wolfe G. Fibrocartilaginous embolism: a comprehensive review of an under-studied cause of spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *J Spinal Cord Med* 2016; 39: 146-54.
- Salvador de la Barrera S, Barca-Buyó A, Montoto-Marqués A, Ferreiro-Velasco ME, Cidoncha-Dans M, Rodríguez-Sotillo A. Spinal cord infarction: prognosis and recovery in a series of 36 patients. *Spinal Cord*. 2001 Oct; 39(10):520-5.
- Santana JA, Dalal K. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 26, 2021.

19. Singer R, Joseph K, Gilai AN, Meyer S. Nontraumatic, acute neonatal paraplegia. *J Pediatr Orthop*. 1991; 11:588–93.
20. Sladky JT, Rorke LB. Perinatal hypoxic/ischemic spinal cord injury. *Pediatr Pathol*. 1986; 6:87–101.
21. Vijay C, Nield T, Nield L. Paraplegia after basketball play: a case of spinal cord infarction secondary to fibrocartilaginous embolization. *Pediatr Emerg Care* 2018.
22. Watson AB: Spinal subarachnoid haemorrhage in patient with coarctation of the aorta. *Br Med J*, 1967, 4:278.
23. Weidauer S, Nichtweiß M, Hattingen E, Berkefeld J. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. *Neuroradiology*. 2015 Mar;57(3):241-57.
24. Yadav N, Pendharkar H, Kulkarni GB. Spinal cord infarction: clinical and radiological features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 28.
25. Yamaguchi H, Nagase H, Nishiyama M, Tokumoto S, Toyoshima D, Akasaka Y, et al. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord in children: a case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 2019; 99: 3-6.
26. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, Brown RD, Wijdicks EFM, Weinshenker BG, Kaufmann TJ, Morris JM, Aksamit AJ, Bartleson JD, Lanzino G, Blessing MM, Flanagan EP. Characteristics of Spontaneous Spinal Cord Infarction and Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 01;76(1):56-63.



# CONGRES SNPCAR

22-24 SEPTEMBRIE 2022

## **Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți**

Bolile demielinizante ale sistemului nervos

Bolile neuromusculare

Epilepsiile la copil și adolescent

## **Psihiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie-Psihoterapie**

Spectrul tulburărilor anxioase și depresive la copii și  
adolescenți

Efectele pandemiei și războiului asupra sănătății mintale a  
copilului și adolescentului

Relatia mamă-copil și stilurile de atașament





# Siringomielia: Implicații clinice și imagistice

## Syringomyelia: Clinical And Imagistic Implications

Andrei-Lucian Zaharia<sup>1,2</sup>, Eva-Maria Elkan<sup>1,3</sup>, Claudiu Elisei Tănase<sup>1,3</sup>,  
Ana-Maria Paduraru<sup>2</sup>, Mihaela Lungu<sup>1,2</sup>

### REZUMAT

Siringomielia (din greacă syrinx – trestie/tub) este o afecțiune degenerativă cronică, progresivă care implică măduva spinării, în care apare o cavitate în părțile centrale, de obicei în regiunea cervicală, uneori cu o extindere până la bulbul rahidian și punte (siringobulbia) sau caudal până la segmentele toracice sau chiar lombare. Adesea sunt asociate anomalii ale bazei craniului (platy-basia și invaginația bazilară), a cerebelului și a trunchiului cerebral (malformația Chiari tip I) a coloanei vertebrale (scolioză toracică, fuziunea vertebrelor, anomalie Klippel-Feil). Aproximativ 90% din cazurile de siringomielie au asociată malformația Arnold-Chiari de tip I. Într-un număr mic de cazuri, tumori intramedulare, cum ar fi astrocitomul, hemangioblastomul, ependimomul au fost evidențiate în apropierea cavității siringomielice.

Prezentăm o mini serie de șase cazuri de siringomielie care au fost internate în Secția clinică de Neurologie - Spitalul Clinic de Urgență Galați, în perioada 2018-2022. În această serie de cazuri, sexul bărbătesc era predominant în raport de 5:1. Distribuția cavității siringomielice a fost mai frecventă în regiunea cervicală. Din cei șase pacienți, cinci au fost deja diagnosticați cu siringomielie și un pacient a fost diagnosticat în Departamentul Clinic Neurologic. Doar un pacient a avut o malformație Arnold-Chiari de tip I asociată și, de asemenea, doar un pacient a beneficiat de o intervenție neurochirurgicală.

**Cuvinte-cheie:** siringomielie, evaluare neuroimagică, malformație Arnold-Chiari

### SUMMARY

Syringomyelia (from greek syrinx – pipe/tube) is a chronic progressive degenerative disorder involving the spinal cord where a cavity appears in the central parts, usually in the cervical region, sometimes with an extension to the medulla oblongata and pons (syringobulbia) or downward into the thoracic or even lumbar segments. Often there are associated abnormalities of the base of the skull (platybasia and basilar invagination), of the cerebellum and brainstem (type I Chiari Malformation), of the spine (thoracic scoliosis, fusion of vertebrae, Klippel-Feil anomaly). Approximately 90% of cases of syringomyelia have associated type I Arnold-Chiari malformation. In a small number of cases intramedullary tumors such as astrocytoma, hemangioblastoma, ependymoma has been identified near the syrinx cavity.

We present a mini-series of six cases of syringomyelia which have been admitted in the clinical Department of Neurology - Emergency Clinical Hospital Galati, during 2018-2022. In this case series, the male sex was predominant in the ratio of 5:1. The distribution of the syringomyelic cavity was more common in the cervical region. Of the six patients, five were already diagnosed with syringomyelia and one patient was diagnosed in the Clinical Neurological Department. Only one patient had an associated type I Arnold-Chiari malformation and also only one patient had benefited of a neurosurgical intervention.

**Keywords:** syringomyelia, neuroimaging evaluation, Arnold-Chiari malformation

### INTRODUCERE

Siringomielia reprezintă o boală a sistemului nervos central în care se dezvoltă o cavitate la nivel medular sau în trunchiul cerebral (mai frecvent în bulbul rahidian, rareori în puntea lui Varolio) care conține lichid cefalorahidian. Cavitatea se poate dezvolta pe unde circulă în mod normal lichidul cefalorahidian sau se poate forma o cavitate care să comunice cu fluxul LCR. Etiologia bolii nu este cunoscută, existând doar ipoteze [1].

Deși au fost propuse multe mecanisme de formare a cavității siringomielice, patogenia exactă nu este încă clar cunoscută [2,3,4]. Teoriile care sunt citate frecvent sunt ale lui Gardner [5], William [6] și Oldfield [7]. Teoria hidrodinamică a lui Gardner presupune modificări congenitale în circulația LCR la nivelul ventriculului IV cu modificări de presiune ale acestuia care generează dilatarea canalului central medular [5]. William propune că dezvoltarea cavității, în special la pacienții cu malformație Chiari, urmează o diferență

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină și Farmacie, „Dunărea de Jos”, Universitatea din Galați, România

<sup>2</sup> Spitalul Clinic de Urgență, Galați, România

<sup>3</sup> Spitalul Clinic de Urgență Pediatrică, Galați, România

#### Adresa de corespondență:

Andrei-Lucian Zaharia, e-mail: zaharia.andreilucian@gmail.com

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and Pharmacy, „Dunărea de Jos”, University of Galati, Romania

<sup>2</sup> Emergency Clinical Hospital, Galati, Romania

<sup>3</sup> Emergency Clinical Pediatric Hospital, Galati, Romania

#### Corresponding Author:

Andrei-Lucian Zaharia, e-mail: zaharia.andreilucian@gmail.com

între presiunea intracraniană și presiunea din canalul central medular cauzată de o acțiune asemănătoare unei valve la nivelul foramenului magnum [6].

Istoria naturală a siringomieliei nu este încă bine înțeleasă. Unele studii mai vechi au arătat că 20% din pacienți au decedat la o vârstă medie de 47 ani [1], astăzi procentul este mult mai mic, ca urmare a unor intervenții neurochirurgicale, dar și a unui tratament mai eficient al complicațiilor asociate unui deficit motor, ca de exemplu embolia pulmonară [8].

În prezent nu există niciun tratament medical în cazul siringomieliei. Din punct de vedere neurochirurgical au existat mai multe metode de tratament: decompresia suboccipitală și cervicală (craniectomie suboccipitală; laminectomie C1, C2 și uneori C3); laminectomie și siringotomie (mielotomie dorsolaterală); șunturi (ventriculoperitoneal, lomboperitoneal, siringoperitoneal) și rezecția amigdalelor cerebeloase în tipul I al malformației Arnold-Chiari [8,9].

Siringomielia este asociată frecvent cu malformația Arnold-Chiari care se clasifică în 4 tipuri [9]:

Tipul I – reprezintă caudalizarea amigdalelor cerebeloase la mai mult de 5 mm de foramen magnum.

Tipul II – interesează trunchiul cerebral, ventriculul IV și coborârea amigdalelor cerebeloase cu mai mult de 5 mm de foramen magnum la care se adaugă spina bifida.

Tipul III – este asociat cu hernierea cerebelului cu/fără trunchiul cerebral printr-un encefalocel posterior.

Tipul IV – este reprezentat de hipoplazie/aplazie cerebeloasă cu fosă cerebrală posterioară normală și fără prezența herniei.

## ASPECTE CLINICE

Tabloul clinic variază în funcție de localizarea cavității, de patologii asociate – în principal de existența malformației Arnold-Chiari [10,11]. Simptomele încep la adulți între 25 și 45 de ani, mai rar la adolescenți, adesea semnele sunt descoperite accidental (arsură tegumentară nedureroasă sau atrofie a musculaturii mâinii), fără ca pacientul să poată preciza cu exactitate momentul de debut al bolii [1,9].

Semnele clinice majore includ atrofii ale mâinilor și brațelor cu abolire de reflexe osteotendinoase, disociație de sensibilitate de tip siringomielic, slăbiciune musculară cu tetraplegie dacă este implicat tractul corticospinal, tulburare de sensibilitate

profundă dacă sunt afectate cordoanele posterioare medulare [1]. La acestea se adaugă semne caracteristice ale malformației Arnold-Chiari, iar excepțional sunt situații în care semnele clinice sunt minore [9]. Durerea reprezintă un simptom important [12,13,14], este unilaterală cu aspect de arsură și predomină în zonele în care există tulburare obiectivă de sensibilitate. Siringobulbia implică semne de afectare a nervilor cranieni bulbari [14,15]. După diagnosticarea unii pacienți rămân staționari clinic pentru zeci de ani, dar cel mai frecvent boala evoluează progresiv cu imobilizare în 5-10 ani de la diagnostic [1].

## MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentăm o mini-serie de 5 cazuri de pacienți cu siringomieliie urmărite în serviciul de neurologie din Cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” din Galați între anii 2018-2022. Mini-seria a fost realizată din 5 pacienți de sex masculin și 1 pacient de sex feminin, vârsta medie la internare a fost de 57.6 ani. Dintre pacienți 5 erau deja cunoscuți cu diagnosticul de siringomieliie, iar 1 pacient a fost diagnosticat în momentul internării în clinica noastră.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

În concordanță cu datele din literatura de specialitate, în lotul nostru a predominat sexul masculin [1,16]. Vârsta medie de debut nu poate fi precizată la lotul nostru întrucât pacienții erau anterior diagnosticați în literatura de specialitate aceasta considerându-se a fi între 30-40 ani [1]. Pacientul diagnosticat în clinica noastră avea la momentul diagnosticului 56 ani, ceea ce reprezintă o valoare peste media citată în literatura de specialitate.

Din lotul studiat un singur pacient (16%) a prezentat malformație Arnold-Chiari de tip I, ceea ce procentual reprezintă o valoare mai mică în lotul nostru față de alte date din literatură care citează un procent de 90% [9].

În lotul studiat nu au fost întâlnite alte tipuri de malformații craniocerebrale sau spinale, citate în literatura de specialitate [9].

Semnele clinice preponderente au fost disociația siringomielică, tetrapareza spastică, atrofii musculare la nivelul mâinii de tip Aran-Duchenne, fără situații particulare de durere și mână suculentă [8,9].

Din lotul studiat o pacientă cunoscută cu siringomieliie cervicală s-a adresat medicului neurolog

pentru hemicranie stângă și fenomene somatiforme, examenul clinic nedecelând simptome și semne caracteristice siringomieliei cervicale, situație foarte rar citată în literatura de specialitate [9].

Susținerea diagnosticului de siringomieli presupune evaluare neuroimagistică prin rezonanță magnetică care decelează localizarea și întinderea cavității precum și prezența de malformații asociate. Exemplificăm în cele ce urmează câteva aspecte IRM la pacienții din lotul studiat: (Fig 1,2.)



Fig. 1. Siringomieliie a regiunii cervico-toracice (colecție personală)

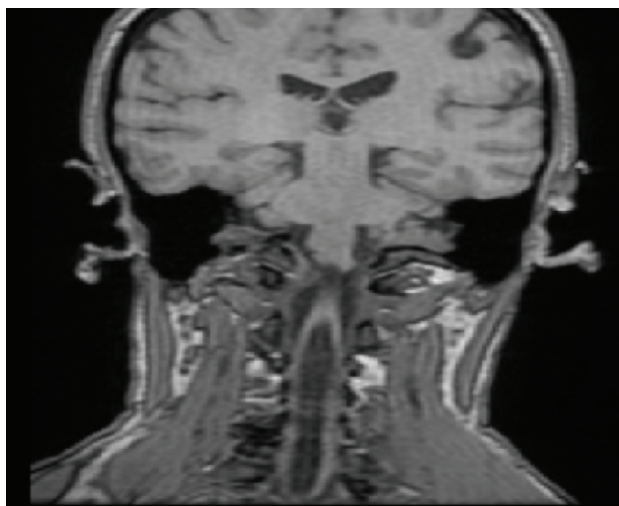


Fig. 2 Siringimieliie cervicală (colecție personală)

Majoritatea cazurilor au fost cu localizare cervicală și două cazuri au fost cu localizare cervico-dorsală (32%), date concordante cu cele din literatura de specialitate [16].

În ceea ce privește tratamentul pacienților din lotul studiat, doar un singur pacient care prezenta malformație Arnold-Chiari tip I și siringomieliie

cervicală a beneficiat de intervenție neurochirurgicală cu rezecție de arc posterior de vertebră C1 și drenaj intraoperator al cavității siringomielice, proceduri citate în literatura de specialitate [12,17,18].

Un caz particular l-a reprezentat o pacientă cu siringomieliie cervicală care în status post infecție SARS-CoV2 (la o lună de la infecție) a prezentat un infarct de calotă craniană în regiunea frontală, confirmat IRM, fără a putea stabili o relație de cauzalitate între suferința osoasă și siringomielie. (Fig 3.)

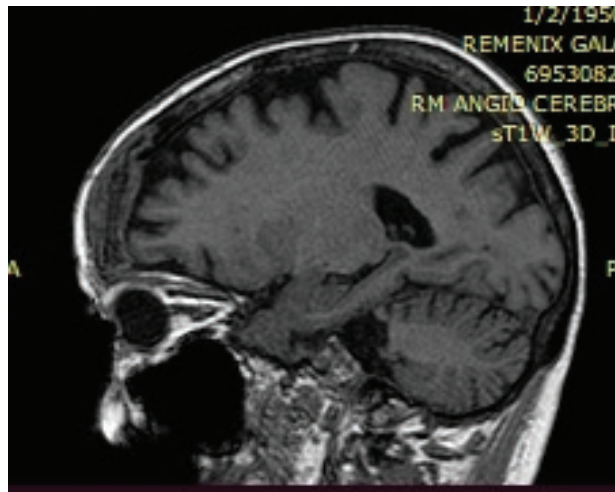


Fig. 3. Infarct al calotei osoase (colecție personală)

Alte asocieri patologice la pacienții cu siringomieliie din lotul studiat au inclus: hernie de disc dorsală confirmată IRM și accident vascular cerebral ischemic în cazul a doi pacienți care aveau factori de risc vasculari, fără ca decesul să aiba legătură cu siringomieliia. În literatura de specialitate cauzele de deces sunt considerate escarele de decubit, bronhopneumonia, infecțiile urinare și tromboembolismul pulmonar, având în vedere că acești pacienți rămân imobilizați la pat [1].

## CONCLUZII

Siringomieliia este o boala neurodegenerativă rară cu evoluție progresivă. În lotul studiat, majoritatea pacienților au fost de sex masculin.

Malformația Arnold-Chiari tip I a fost întâlnită la un singur pacient, iar în lot nu am găsit alte tipuri de malformații.

Semnele clinice au fost cele cunoscute în afecțiune, cu excepția unui caz atipic fără semne neurologice situație extrem de rară în siringomieliie.

Doar un singur pacient a beneficiat de intervenție neurochirurgicală, dar cu refacerea cavității

siringomielice după drenaj și cu mențiunea că, și în prezent, sancțiunea chirurgicală a siringomieliei este parțial eficientă.

Din lotul studiat un singur pacient a decedat fără legătură cu siringomielia.

Infarctul de calotă craniană a fost prezent într-un caz la o pacientă cu siringomielie și status post infecție SARS-CoV2, dar fără legătură cu siringomielia,

ci mai degrabă cu suferința vasculară asociată infecției SARS-CoV (a. temporală superficială care vascularizează calota osoasă).

*Consimțământul pentru prelucrarea datelor cu caracter personal a fost obținut de la pacienți și notat în foaia de observație.*

\*

\*\*

## INTRODUCTION

Syringomyelia is a disease of the central nervous system in which a cavity develops at the medullary level or in the brainstem (more commonly in the spinal bulb, rarely in Varolio's bridge) containing cerebrospinal fluid. The cavity typically grows where the cerebrospinal fluid passes or forms a direct connection to the cerebrospinal fluid (CSF) flow. The etiology of the disease remains unknown, with only a few proposed hypotheses [1].

Although several mechanisms have been proposed to explain the growth of the syringomyelic cavity, the exact cause is still unclear [2, 3, 4]. Most theories belong to Gardner [5], William [6] and Oldfield [7]. The Hydrodynamic theory proposed by Gardner assumes that there are congenital modifications in the CSF circulation at the fourth ventricle with pressure changes that generate the expansion of the medullary canal [5]. William's theory suggests that the development of the cavity, especially in patients with a Chiari malformation, follows a difference in pressure between the intracranial level and the central medullary canal caused by a valve-like action at the foramen magnum [6].

The evolution of syringomyelia is not completely understood. Some studies have reported that 20% of the patients had a life expectancy of around 47 years [1]. Currently, this statistic has significantly improved, not only due to neurosurgical interventions, but also the development of more effective treatments of the associated comorbidities, such as pulmonary embolism [8].

There are currently no approved therapies for syringomyelia. However, a few neurosurgical interventions can be used: suboccipital and cervical decompression (suboccipital craniectomy, laminectomy C1, C2 and sometimes C3), laminectomy

and syringotomy (dorsolateral myelotomy), shunts (ventriculoperitoneal, lumboperitoneal, syringoperitoneal) and cerebellar tonsils resection in type I Arnold Chiari malformation [8, 9].

Syringomyelia is frequently associated with Arnold-Chiari which is classified as follows [9]:

Type I - characterized by over a 5 mm downward displacement of the cerebellar tonsils beneath the foramen magnum;

Type II - characterized by the downward displacement of the medulla, fourth ventricle and cerebellar tonsils by more than 5 mm beneath the foramen magnum and the presence of myelomeningocele;

Type III - associated with a portion of the cerebellum and/or brainstem pushing through a defect in the back of the neck.

Type IV - represented by cerebellum hypoplasia/aplasia with posterior cerebellar fossa being normal and without any displacement.

## CLINICAL ASPECTS

The clinical panel varies depending on the location of the syringomyelia and the associated pathologies, mainly the existence of the Arnold-Chiari malformation [10, 11]. The symptoms can appear in adults between 25 to 45 years old and rarely teenagers. These signs are usually discovered by accident (skin burn without any pain or hand muscular atrophy), and the patient is not able to recall the onset of the disease [1, 9].

The major clinical signs include atrophy of the hands and arms with the abolition of osteotendinous reflexes, sensitivity dissociation of syringomyelic type, muscular weakness with tetraplegia if the corticospinal tract is involved, deep sensitivity disorder if the posterior medullary cords are affected [1]. In

addition, the characteristic signs for the Arnold-Chiari malformation can be added. There are only a few exceptions with minimal clinical signs [9]. A very important symptom is pain [12, 13, 14]. It is unilateral, similar to a burn and predominates in areas where there is objective sensory disturbance. Syringobulbia entails the presence of bulbar cranial nerve damage [14, 15]. After diagnosis, some patients remain clinically stationary for decades, but frequently the disease leads to immobilization after 5-10 years [1].

### METHODS AND MATERIALS

This case study involved six patients with syringomyelia symptoms and was performed within the Neurology Department at the County Emergency Hospital 'Sf. Apostol Andrei' Galati between 2018 and 2022. The mini-series was made of 5 male patients and 1 female patient, the average age at admission was 57.6 years. Out of 5 patients, four had been previously diagnosed with syringomyelia and one was diagnosed during an investigation in our clinic.

### RESULTS AND DISCUSSION

As previously reported in the literature, our group of patients was predominantly represented by male patients [1, 16]. The average age at the onset of the disease cannot be specified as their diagnosis was established prior to their hospitalization. However, the average age reported in the literature is between 30-40 years [1]. The patient diagnosed in our clinic was 56 years old, which is well above the average age.

From the group of patients that we have studied, 16% presented Arnold-Chiari type I malformation, which differs from the value of 90% reported in the literature [9].

No other types of craniocerebral or spinal malformations, cited in the specialized literature, were found in the studied group [9].

The predominant clinical signs were syringomyelia dissociation, spastic tetraparesis, Aran-Duchenne muscular atrophy, without any signs of pain or succulent hand [8, 9].

From the studied group, a patient known with cervical syringomyelia contacted the physician (neurologist) regarding left hemicrania and somatoform disorders, but the clinical examination was not specific to cervical syringomyelia, this aspect being rarely described in the literature [9].

To support the diagnosis of syringomyelia, a neuroimaging evaluation was performed by using MRI in order to determine the location and the progression of the cavity as well as any associated malformations. Examples of the MRI images from the studied group are presented in Figures 1,2.



Fig. 1 Syringomyelia cervical-dorsal region (personal collection)

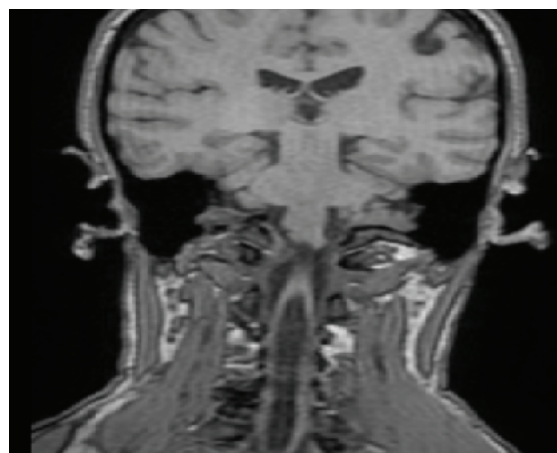


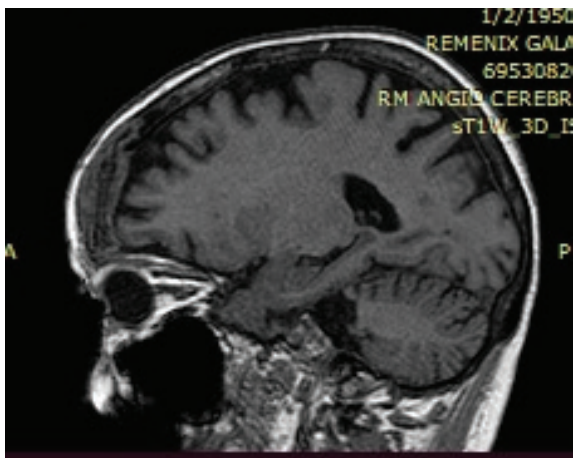
Fig.2 Syringomyelia of cervical region (personal collection)

The cervical area was the predominantly affected area, with two cases presenting a cervical-dorsal localization (32%), consistent with those in the specialized literature [16].

Regarding the treatment of the patients from this group, only one patient with Arnold Chiari type I malformation and cervical syringomyelia underwent a surgical intervention with resection of the posterior arch of the C1 vertebra and intraoperative drainage of the cavity, procedures that are well presented in the literature [12, 17, 18].

A particular case was represented by a woman with cervical syringomyelia post-SARS-COV2 infection

(a month after infection) who suffered a cranial stroke in the frontal region of the brain, confirmed by MRI imaging. The correlation between the bone pain and syringomyelia could not be established (Figure 3).



**Fig.3 Infraction of the frontal bone (personal collection)**

Other pathological associations presented in patients with syringomyelia from this group included herniated dorsal disc, as confirmed by MRI, and CVA for two patients with vascular risk factors. However, the death of the patients was not connected to syringomyelia. Other studies in the literature reported

the following causes of death: decubitus eschar, bronchopneumonia, urinary infections, pulmonary embolism, mainly due to lack of physical activity [1].

## CONCLUSIONS

Syringomyelia is a rare neurodegenerative disease of progressive nature. In the studied group, the patients were predominantly male. Arnold-Chiari type I malformation was found in only one patient, and the group did not display any other types of malformations. The clinical signs that were evaluated are in agreement with those described in the literature, apart from one case that lacked neurological signs, which is very rare for syringomyelia.

Only one patient underwent a neurosurgical procedure, which included the repair of the syringomyelic cavity after drainage. However, the surgical sanction of syringomyelia is currently only partially efficient.

A cerebral stroke was reported in one case of syringomyelia with a patient post-SARS-COV2 infection. However, this was likely caused by the vascular affliction associated to the SARS-COV2, as opposed to syringomyelia (superficial temporal artery that irrigates the bone cap).

## BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

- Hassan Ahmad Hassan Al-Shatoury, Ayman Ali Galhom, Franklin C Wagner, Syringomyelia, Medscape, 2021.
- Kim J, Kim CH, Jahng TA, Chung CK. Clinical course of incidental syringomyelia without predisposing pathologies. *J Clin Neurosci.* 2012 Feb 29.
- Chang HS, Nakagawa H. Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Mar. 74(3):344-7.
- Milhorat TH, Capocelli AL Jr, Kotzen RM. Intramedullary pressure in syringomyelia: clinical and pathophysiological correlates of syrinx distension. *Neurosurgery.* 1997 Nov. 41(5):1102-10.
- Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1965 Jun. 28:247-59.
- Williams B. Progress in syringomyelia. *Neurol Res.* 1986 Sep. 8(3):130-45.
- Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg.* 1994 Jan. 80(1):3-15.
- Sixt C, Riether F, Will BE, Tatagiba MS, Roser F. Evaluation of quality of life parameters in patients who have syringomyelia. *J Clin Neurosci.* 2009 Oct 7.
- Adams R.D., Victor M. Ropper A.H., Principles of neurology, The McGraw-Hill companies, USA 2019
- Oakes WJ. Chiari malformation and syringomyelia. Rengachary SS, Wilkins RA, eds. Principles of Neurosurgery. St. Louis, Mo: Wolfe; 1994. 9.1-9.17.
- Rhoton AL, Hamilton AJ. Chiari malformation and syringomyelia. Bencil EC, ed. Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance, and Management. Boston: Churchill-Livingstone; 1999. 2: 793-812.
- Prat R, Galeano I. Pain improvement in patients with syringomyelia and Chiari I malformation treated with suboccipital decompression and tonsillar coagulation. *J Clin Neurosci.* 2009 Apr. 16(4):531-4.
- Milhorat TH, Kotzen RM, Mu HT, et al. Dysesthetic pain in patients with syringomyelia. *Neurosurgery.* 1996 May. 38(5):940-6; discussion 946-7.
- Elan D. Louis MD MS, Stephan A. Mayer MD, Dr. James M. Noble, Merrit's Neurology, ISBN/ISSN:9781975141226, Wolters Kluwer Health, 2021
- Viswanatha B. Syringomyelia with syringobulbia presenting as vocal fold paralysis. *Ear Nose Throat J.* 2009 Jul. 88(7):E20.
- Anil K. Roy, B.S., Nicholas P. Slimack, M.D., and Aruna Ganju, M.D., Idiopathic syringomyelia: retrospective case series, comprehensive review, and update on management, *Neurosurg Focus* 31 (6):E15, 2011
- Lucchetta M, Cagnin A, Calderone M, Manara R, Rotilio A, Briani C. Syringomyelia associated with Chiari I malformation. *Neurol Sci.* 2009 Sep 19.

## In Memoriam Doctor Ana Murguleț In Memoriam of MD. PhD. Ana Murguleț

La începutul lunii Mai 2022, a trecut în lumea dreptilor, la vârsta de 95 ani, Doamna Dr. ANA MURGULEȚ - născută Calustian - la Cetatea Albă din Basarabia.

A provenit dintr-o familie nobilă armeană, cu tradiții creștine, umanitare și culturale. A absolvit Facultatea de Pediatrie a I.M.F. Carol Davila din București, s-a căsătorit cu un coleg, a locuit și a profesat în București, ca discipol și colaboratoare a Dr. Florica Bagdasar, împreună au fost fondatoarele specialității medicale NEUROPSIHIATRIA INFANTILĂ din țara noastră.

Primul sediu al echipei fondatoare a fost la Centrul NPI din str. Vasile Lascăr din București. În continuare s-a dedicat specialităților noastre, fiind model în organizarea, predarea și cultivarea cunoștințelor profesionale, a relațiilor de colaborare din cadrul echipelor clinice și sociomedicale în care a activat peste 45 de ani.

A fost membră a Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România de la fondare, adică din anul 1990.

În activitatea profesională de o viață, a comunicat și a publicat ca prim autor sau în colaborare peste

130 de lucrări științifice, fiind o susținătoare și colaboratoare constantă a Revistei de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România.

În perioada 1990 – 2018 a participat la toate ședințele și Congreșele SNPCAR, fiind un model de dedicație specialităților noastre.

Doctor Ana Murguleț, medic primar NPCA a fost evidențiată cu distincțiile Meritul Sanitar și Membru de Onoare a SNPCAR, iar în Decembrie 2015 a primit Diploma de Onoare a Societății Române de Epilepsie.

Familia dânzei a continuat tradiția părinților, fiul și nepoata au urmat studii de medicină.

În anul 2020 ne-a anunțat că a citit “în trei zile și două nopți” cartea “Istoria Copilului, Copilăriei și Adolescenței” oferită de autor, afirmând că s-a bucurat de noutățile aflate, apreciind faptul că specialiștii noștri merită să se bucure de această publicație.

Transmitem familiei îndurerate condoleanțele tuturor membrilor SNPCAR, iar noi ne vom aminti mereu de distinsa noastră colegă Dr. Ana Murguleț.

Dr. Constantin Lupu

\*

\*\*

In May 2022, Mrs. MD. ANA MURGULEȚ passed away, at the age of 95. She born at the White Fortress in Bessarabia and came from a noble armenian family with christian, humanitarian and cultural traditions.

She graduated the Pediatrics University of the U.M.F. Carol Davila of Bucharest, later on, she got married, lived and practiced in Bucharest, as a disciple and collaborator of Dr. Florica Bagdasar. Together, they were the founders of the “Pediatric Neuropsychiatry” speciality, in our country.

The first headquarters of the founding team was at the NPI Center, on Vasile Lascăr Street, Bucharest.

She had great collaborative relationships within her clinical career, and for over 45 years continued to dedicate herself to the medical field, being a role model, when it comes to teaching and cultivating profesional knowledge.

She has been a member of the Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry since its very beginning, in 1990.

In her lifelong professional activity she has published over 130 scientific papers, being a constant supporter and collaborator of the Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry in Romania.

Between 1990 and 2018, she participated to

all SNPCAR meetings, being the living proof of hard work and dedication to the Neuro-Psychiatric specialty.

MD. Ana Murguleț, primary physician of the NPCA was awarded with the distinction of Health Merit and Honorary Member of SNPCAR. In December 2015 she also received the Honorary Diploma of the Romanian Society of Epilepsy.

The family continued the tradition, her son and granddaughter also pursued a medical career.

In 2020 she announced that she had read “in three days and two nights” the book History of Child, Childhood and Adolescence, stating that he enjoyed the news, appreciating that our new generation of specialists deserve to enjoy this publication.

We extend our condolences to the grieving family of all SNPCAR members and we will always remember our distinguished colleague MD. Ana Murguleț.

MD.PhD. Constantin Lupu



# 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, revizuiți, 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.





# Noi vă imprimăm Succesul !

Editură acreditată CNCSIS - nr. 154/2006

**ARTPRESS**  
editură și tipografie

RO Timișoara 300110  
Strada P. Cermena nr. 1, parter  
Mobil: 004 (0) 722-268.204  
Tel/Fax: 004 (0) 256-293.809, 004 (0) 256-293.975  
E-mail: [artpress@artpress.com.ro](mailto:artpress@artpress.com.ro)  
WWW: [www.artpress.com.ro](http://www.artpress.com.ro)



*Concepție grafică, design, tipar în 4 sau 5 culori,  
finisare complexă a produselor personalizate:*

- cărți, ziare, reviste, broșuri
- agende, calendare, papetărie de lux
- tipărituri comerciale - fluturași, pliante, prospecte, cataloage, mape
- ambalaje - etichete, plicuri, cutii, pungi



[www.snpcar.ro](http://www.snpcar.ro)



ISSN: 2068 - 8040  
ISSN: 2068 - 8040-L

ARTPRESS