

2019
vol. 25, nr. 3

ISSN: 2068-8040

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry

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

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

Colegiul de redacție / Editorial Board

Redactor șef/ Editor in Chief:

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

Redactori șefi adjuncți / Deputy editors:

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

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

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

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

Redactori/ Editors:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Colegiul internațional de redacție / International Editorial Board:

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

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

Ionescu Șerban - Prof. Univ. Dr., Université Paris, Paris, Franța / Prof. PhD, Université
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-Knězević Marija - Prof. Univ. Dr., UMF Novi Sad, Cl. NPCA „Jovan Jovanović
Zmaj” Belgrad, Serbia / Prof. PhD, UMF Novi Sad, CANP Cl., “Jovan Jovanović Zmaj”
Belgrad, Serbia

Vetró 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, Timișoara

Traducător autorizat / Certified translator: Adriana Botea.

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

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

REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

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

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

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

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

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

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

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

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România se angajează să ofere un răspuns editorial și publicarea promptă; de aceea dorim un proces editorial eficient, respectând termenul alocat recenziei. Ne conformăm normelor 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

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

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

INDEXARE



Adresa de corespondență:

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

Cotizația anuală SNPCAR:

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

Cotizația SNPCAR include și abonamentul la revista SNPCAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACTING & INDEXING



Correspondence Address:

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

Annual fee of RSCANP:

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

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

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

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

CUPRINS / CONTENTS

REFERATE GENERALE / GENERAL STUDIES

Mialgii și artralгии în patologia musculară și neuromusculară a copilului și adolescentului.....	5
Myalgias and arthralgias in muscular and neuromuscular pathology of child and adolescent	7
Constantin Lupu, Sanda Adriana Măgureanu, Adriana Cojocaru	
Comorbiditatea bolilor neurodegenerative periferice cu patologia polialgică osteoarticulară	11
Comorbidity of peripheral neurodegenerative diseases with osteoarticular polyalgic pathology	12
Constantin Lupu, Loriana Feier, Adriana Cojocaru, Andrea Șiclovan	
Clasificarea durerilor și a terapilor intervenționale în durere la copii adolescenți și tineri	15
Classification of pains and interventional therapies in pain at children teenagers and young people.....	17
Doru Jurchescu, Simona Jurchescu	
Atașamentul în anorexia nervoasă	19
Attachment in anorexia nervosa	25
Racoș-Szabo Elisabeta, Manda Roxana	
Posturologia – disciplină medicală pluridisciplinară	33
Posturology - multidisciplinary medical discipline	35
Ligia Robănescu, Cristina Bojan	

STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

Caracteristicile clinice ale sindromul Guillain-Barré la copii	39
Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in children.....	47
Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Corina Grîu, Stela Racoviță, Ludmila Cuznet, Ludmila Feghiu, Vladimir Egorov, Cornelia Calcii, Ninel Revenco	
Psihoprofilaxia la vârsta copilăriei și adolescenței – aspecte corelate cu provocările societății.....	57
Psychological prophylaxis of children and adolescents – society's challenges aspects	59
Daniela Laura Câmpean, Viorel Lupu, Izabela Ramona Lupu, Maria Eliza Rus	
Particularități clinico-genetice în infertilitatea masculină.....	61
Clinical and genetic particularities in male infertility	66
Stela Racoviță, Svetlana Capcelea, Kiril Boiciuc, Veaceslav Moșin, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean	

PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

Aspecte clinico-genetice în distrofiile musculare progresive..... 71

Clinical genetic aspects in progressive muscular dystrophies..... 76

Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Stela Racoviță, Nadejda Burac, Nadejda Lupușor, Corina Grîu,
Ludmila Cuzneț, Ludmila Feghiu, Vladimir Egorov, Cornelia Călcii, Ninel Revenco

CONGRES ANIVERSAR SNPCAR/ ANNIVERSARY RSCANP CONGRESS

Gaudeamus la Congresul al XX-lea Aniversar al Societății de Neurologie și Psihiatrie
a Copilului și Adolescentului din România – SNPCAR..... 81

Gaudeamus at the 20th Anniversary Congress of the Romanian Society of Child and Adolescent
Neurology and Psychiatry - RSCANP..... 86
Constantin Lupu

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 91

Redacția

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 93

Editorial Board

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP 97

FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 18-21 SEPTEMBRIE 2019, BĂILE FELIX
REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 18-21 SEPTEMBER 2019, BĂILE FELIX 99

Mialgii și artralgiile în patologia musculară și neuromusculară a copilului și adolescentului

Myalgias and arthralgias in muscular and neuromuscular pathology of child and adolescent

Constantin Lupu¹, Sanda Adriana Măgureanu², Adriana Cojocaru³

REZUMAT

Sunt actualizate și sistematizate cunoștințele despre bolile sistemului nervos periferic și a bolilor primare musculare.

Multiplele forme clinice ale bolilor heredodegenerative senzorio-motorii nominalizate în genomul uman prin poziția mutației respective. Prezentăm o introducere în algeziologia osteo-scheletală și articulară în aceste boli. Sunt descrise mecanismele inflamatorii cronice, vasculare și metabolice generatoare de dureri.

Cuvinte cheie: boli demielinizante, patologie heredodegenerativă, neuromusculară periferică, mutații genetice, artrogripoza congenitală, patologie algică

SUMMARY

The knowledge on the diseases of the peripheral nervous system and of the primary muscle diseases is updated and systematized.

Multiple clinical forms of heredodegenerative sensory-motor diseases nominated in the human genome by the position of the respective mutation. We present an introduction to osteo-skeletal and joint algesiologia in these diseases. The chronic inflammatory, vascular and metabolic mechanisms that produce pain are described.

Key words: demyelinating diseases, peripheral neuromuscular heredodegenerative pathology, genetic mutations, congenital arthrogryposis, algal pathology

Bolile heredodegenerative motorii și senzitive, reprezintă patologia cea mai frecventă a nervilor periferici la toate vârstele [1]. Durerile sunt semnalate în aceste forme de patologie având două aspecte patologice. Primul aspect este datorat artralgiilor Charcot produse de inflamațiile difuze și de deficitul de colagen intra și periarticular însoțite de reducerea progresivă a mobilității datorate patologiei musculare sau neuromusculare [2, 3]. Patologia degenerativă afectează primar neuronii medulari din coarnele anterioare, în continuare, fibrele motorii și pe cele senzitive, urmând degenerescența neuronilor senzoriali din coarnele posterioare.

Datorită neuropatiei senzorio-motorii care scade și abolește sensibilitatea musculară, durerile

în bolile degenerative ale neuronilor periferici se datorează în totalitate modificărilor scheletale și a celor articulare.

Deficiențele mioarticulare în patologia musculară și neuromusculară se produc prin degenerescența unităților motorii formate din neuronii medulari A și B care transmit influxuri trofice și motorii prin axonii A și B din nervii periferici [4]. În cursul demielinizării și absenței manșonului celular Schwann, se perturbă interferențele, crosinervația și funcțiile terminațiilor de la nivelul joncțiunii cu fibrele musculare [4]. Durerea se produce în structurile senzoriale receptoare inflamate, fiind transmise de fibrele centripete spre neuronii medulari din coarnele posterioare [5]. Astfel, defectele genetice mutaționale AR și X-linkate

-
1. Medic primar Neurologia și Psihiatria Copilului și Adolescentului, Doctor în științe medicale, Fondator al SNPCAR, Timișoara
 2. Profesor Universitar UMF Carol Davila București. Membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România și al SNPCAR (rezidentă Franța și Elveția), Fondatoarea Societății de Neurologie Pediatrică București
 3. Medic specialist Psihiatrie pediatrică, Centrul de Sănătate Mentală din Timișoara, Secretar General SNPCAR, Timișoara

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

-
1. MD PhD Child and Adolescent Pediatric Neurology and Psychiatry, Founder of the RSCANP, Timisoara
 2. Prof. MD PhD UMF Carola Davila Bucharest, Honorary member of the Romanian Academy of Medical Sciences and RSCANP (resident in France and Switzerland), Founder of the Bucharest Society of Paediatric Neurology.
 3. MD Pediatric Psychiatry, Mental Health Center, Secretary General of the RSCANP, Timisoara

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

induc repercusiuni degenerative, evolutive ale transmisiunilor motorii și senzoriale [6,7].

Cunoștințele clasice stabilite de Ramony Calial, Gh. Marinescu, J. Aicardi, urmate de analizele spectroscopice moderne descriu NEURONUL ca unitate trofică și metabolică, care comunică prin regiunile:

- regiunea receptoare formată din dendrite și corpul neuronal, având contacte cu alți neuroni din ganglionii și coarnezle posterioare medulare;
- regiunea conectoare prin care se face legătura între recepție și hilul axonului. Neuronul senzitiv și cel motor codifică informațiile troficității osteo-mio-teno-articulare, realizând funcționarea acestor segmente prin circuite timice.

Gh. Marinescu și J. Aicardi descriu cele 3 forme de degenerare ale neuronilor medulari și ale nervilor periferici astfel:

- tipul degenerescentei Waleriene;
- tipul demielinizării segmentale cu alterarea celulelor Schwann cu posibilitatea remielinizării, creșterea iritabilității și durerii [4]
- depistarea neuropatiei evolutive degenerative și necrozante cu absența stimulului trofic, manifestată la început prin conductibilitate proximală prezentă, dar însoțită de degenerarea axonilor terminali cu evoluție spre pierderea stimulului motor și senzorial [1,7] ceea ce include deficitele osteoarticulare și reducerea progresivă a masei musculare.

La sfârșitul sec. XIX și în sec. al-XX-lea cercetătorii neurologi au descoperit multe forme de patologie degenerativă periferică descrisă de Friedreich, Jean Marie Charcot (1825-1893), Pierre Marie (1852-1940), Toot Howard-Henry (1856-1926) urmași de Werdnig și Hoffman, Gh. Marinescu, I. Turnev și alții. Aceștia au descris semiologia Sindromului de neuron motor periferic: paralizie flască (hipotonie globală), afectând mișcările automate voluntare (mers paralytic), abolirea ROT prin abolirea căilor aferente, apariția lentă a distroficității osteo-artro-teno-musculare, a fasciculațiilor în mușchii denervați însoțită de tulburări trofice și vasculare evolutive [5].

Durerile în degenerescenta nervilor periferici au aspect de nevralgii, cauzalgii, dureri viscerale și în evoluție dureri talamice.

Durerile acute sunt descrise în sindromul Gullian-Barre, iar formele durerilor cronice datorate patologiei musculare și articulare au fost clasificate de

J. M. Charcot, Duchenne, Beker, Werdnig-Hoffman, Kugelberg-Welander și alții [7, 8].

Sindroamele senzitive obiective ale nervilor periferici se manifestă în funcție de sediul leziunii, având ca simptome dureri, parestezii și deficiențe ale sensibilității exteroceptive.

Tulburările senzitive radiculare se manifestă prin dureri tributare teritoriului rădăcinilor senzitive demielinizate.

- Sindromul cornului medular posterior inclusiv cel al comisurii cenușii datorat unor traumatisme cu algii intrarahidiene sau unor tumori meningeale sau sarcoame vertebrale.
- Sindromul senzitiv al cordonului posterior produce durere homolaterală sublezională imitând durerea din tabes [2,9].
- Sindromul de secțiune medulară este bine delimitat neurologic prin pierderi definitive la nivel senzoriomotor având dureri cronice sau anestezia unui segment corporal.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În sindromul hipoton „floppy child” urmărim precizarea prin deficit neurologic și paraclinic, apartenența cazului la sindromul lezional de nerv periferic sau la bolile musculare, știind că semnele clinice inițiale în atrofiile musculare spinale și în miopatiile congenitale sunt asemănătoare în perioadele neonatale: hipotonie, slăbiciune articulară și lipsa mobilității spontane. În cazurile cu predominanță laxității cutanate și ligamentare, ne orientăm spre diferențierea de cele 4 forme clinice ale sindromului Ehler Danlos, la distrofia congenitală Fukuyama și boala Kugelberg-Welander [8]. Neuropediatrii știu că nu trebuie să ne grăbim cu diagnosticul pozitiv până nu excludem boli cu hipotonie musculo-scheletală din Acidoza tubulară renală, Sindromul hipoton unilateral Horner, Hematomul epidural medular, Tumorile rahidiene, Herniile discale toracale și lombosacrate, Sindromul embriofetal alcoolic, subliniem că în 50% din cazurile cu hipotonie-areflexie se constată prezența în arborele genealogic familial al bolilor identice [7,10].

Durerile din sindroamele neuromusculare pot oscila între pierderea totală a sensibilității sau prezența durerilor cronice determinate de nivelul leziunilor degenerative [11].

Degenerescenta neurosenzorială este însoțită de vasculite dilatative care întrețin durerile articulare [12].

Un aspect particular al artropatiilor degenerative este cel din artrogripoza congenitală în care găsim blocaj articular antenatal [13]. Sunt cunoscute în această boală forme AD și AR [14].

CONCLUZII

Autorii prezintă defectele genetice mutaționale AD, AR și X-linkate cu repercusiunile degenerative-evolutive la nivelul transmisiilor motorii și senzoriale care induc dureri din artritele și artrozile Charcot.

În patologia musculară și neuromusculară se produce degerenescența unităților motorii formate din neuroni medulari și axoni, care nu mai transmit stimuli trofici și motori spre butonii terminali.

În cursul demielinizării și pierderii manșonului celulelor Schwann se instalează sindromul de nervi

periferici, deficite senzoriale și osteo-teno-articulare. Tulburările senzoriale și durerile în aceste forme de patologie se datorează alterării troficiții și metabolismelor articulare.

Degenerescențele neuroaxonale și articulare induc alterările senzoriale care produc limitarea mișcărilor și durerile specifice artritelor și artrozilor degenerative.

Cunoscând formele clinice degenerative ale acestor degenerescențe putem să consiliem sfatul genetic ținută și să consiliem relațiile terapeutice personalizate pentru fiecare caz.

În continuarea prezentării actuale, vom descrie într-un articol următor, aspecte clinice și evolutive cu particularitățile respective constatate la cazuistica neurodegenerativă AR din izolatele din populația din România.

*

**

Heredodegenerative motor and sensory diseases represent the most common pathology of the peripheral nerves at all ages [1]. Pain is reported in these forms of pathology having two pathological aspects. The first aspect is due to Charcot arthralgias [7] produced by diffuse inflammation and by intra and periarticular collagen deficiency accompanied by the progressive reduction of mobility due to the muscular or neuromuscular pathology [3]. The degenerative pathology primarily affects the medullary neurons in the anterior horns, then the motor and sensory fibres, followed by the degeneration of the sensory neurons in the posterior horns.

Due to the sensory-motor neuropathy, the muscular sensitivity decreases and is abolished, and the pain in the degenerative diseases of the peripheral neurons is due entirely to the skeletal and joint changes.

The myo-articular deficiencies in the muscular and neuromuscular pathology are caused by the degeneration of the motor units formed by the medullary neurons A and B that transmit trophic and motor inflows through the axons A and B of the peripheral nerves [4]. During the demyelination and absence of the Schwann cell sleeve, interferences, cross-innervation and the functions of the terminations at the junction with the muscle fibres are disrupted [4]. Pain occurs in the inflamed receptor sensory structures, being transmitted by the centripetal fibres to the medullary neurons in the posterior horns [5]. Thus, AR and X-linked mutational genetic defects

induce evolutionary degenerative repercussions of motor and sensory transmissions [11,12].

The classical knowledge established by Ramon y Cajal, Gh. Marinescu, J. Aicardi, followed by modern spectroscopic analyses describes the NEURON as a trophic and metabolic unit, which communicates through the 3 regions:

- the receptor region formed of dendrites and the neuronal body, having contacts with other neurons in the ganglia and the posterior medullary horns;
- the connector region through which the connection between the receptor and the axon strand is made. The sensory and motor neurons encode the information of the osteo-myo-teno-articular trophicity, achieving the functioning of these segments through thymic circuits.

Gh. Marinescu and J. Aicardi describe the 3 forms of degeneration of medullary neurons and peripheral nerves as follows:

- the type of Wallerian degeneration;
- the type of segmental demyelination with alteration of Schwann cells with the possibility of remyelination, increased irritability and pain [4];
- detection of the degenerative and necrotising evolving neuropathy with the absence of the trophic stimulus, initially manifested by proximal conductivity present but accompanied by the degeneration of the terminal axons with

evolution towards the loss of motor and sensory stimulus [1,11], which includes the osteoarticular deficits and the progressive reduction of the muscle mass.

At the end of the nineteenth century and in the twentieth century, neurological researchers discovered many forms of peripheral degenerative pathology described by N. Friedreich, Jean Marie Charcot (1825-1893), Pierre Marie (1852-1940), Toot Howard-Henry (1856-1926) followed by Werdnig and Hoffman, Gh. Marinescu, I. Turnev and others. They described the semiology of the peripheral motor neuron syndrome: flaccid paralysis = global hypotonia, affecting voluntary automatic movements (paralytic walking), abolition of ROT by the abolition of afferent pathways, slow occurrence of osteo-arthro-teno-muscular dystrophy, fasciculations in uninjured muscles. of evolutionary trophic and vascular disorders [5]

The pains in the degeneration of the peripheral nerves look like neuralgia, causalgia, visceral pain and thalamic pain in evolution.

Acute pain is described in Gullian-Barre syndrome, and chronic pain forms due to muscle and joint pathology have been classified by J. M. Charcot, Duchenne, Beker, Werdnig-Hoffman, Kugelberg-Welander and others [12,16]

Objective sensory syndromes of the peripheral nerves manifest themselves according to the lesion site, having as symptoms pain, paraesthesia and deficiencies of the exteroceptive sensitivity.

Radicular sensory disorders are manifested by pain tributary to the territory of the demyelinated sensitive roots.

- Syndrome of posterior medullary horn including that of the grey commissure due to traumas with intrathecal pains, to meningeal tumours or to vertebral sarcomas.
- Sensitivity syndrome of the posterior cord produces sublesional, homo-lateral pain, mimicking the pain in the tabes [7,8].
- The medullary section syndrome is well defined neurologically by definitive losses at the sensorimotor level having chronic pain or anaesthesia of a body segment.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

In hypotonia or “the floppy infant” syndrome, we follow the specification by neurological and

para clinic deficiency, the case belonging to the peripheral nerve lesion syndrome or to muscular diseases, knowing that the initial clinical signs in spinal muscular atrophy and congenital myopathies are similar in the neonatal period: hypotonia, joint weaknesses and lack of spontaneous mobility. In cases with predominance of skin and ligament laxity, we focus on the differentiation from the 4 clinical forms of the Ehler Danlos syndrome, to congenital Fukuyama dystrophy and the Kugelberg-Welander disease [16]. Neuropaediatricians know that we should not rush to the positive diagnosis until we exclude diseases with musculoskeletal hypotonia from renal tubular acidosis, unilateral Horner hypotonic syndrome, medullary epidural haematoma, spinal tumours, thoracic and lumbosacral disc herniations, foetal alcohol syndrome [12]. We emphasize that in 50% of cases with hypotonia-areflexia, the presence of identical diseases is noted in the family genealogical tree [13].

Pain in neuromuscular syndromes may oscillate between total loss of sensitivity and the presence of chronic pain determined by the level of degenerative lesions [14]

The neurosensory degeneration is accompanied by dilatatory vasculitides that maintain the joint pains [15]. A particular aspect of degenerative arthropathies is that of congenital arthrogryposis in which we find antenatal joint blockage [9]. AD and AR forms are known in this disease [10].

CONCLUSIONS

The authors present AD, AR and X-linked mutational genetic defects with degenerative-evolutionary repercussions in motor and sensory transmissions that induce pain in Charcot arthritides and arthroses.

In the muscular and neuromuscular pathology, the degeneration of the motor units formed by the medullary neurons and the axons occurs, which no longer transmit trophic and motor stimuli to the terminal buttons.

During demyelination and loss of the Schwann cell sleeve, peripheral nerve syndrome, sensory and osteo-teno-articular deficits are installed. Sensory disorders and pain in these forms of pathology are due to altered trophicity and joint metabolism.

Neuroaxonal and joint degeneracies induce sensory alterations that result in limiting movements and pain

specific to degenerative arthritides and arthroses.

Knowing the degenerative clinical forms of these degeneracies, we can advise the target Genetic Advice - and guide the personalized therapeutic relationships for each case.

In the continuation of the present presentation, we will describe in a next article, clinical and evolutionary aspects with the respective particularities found in the AR neurodegenerative cases in the isolates from the Romanian population.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Aicardi J.: Diseases of the nervous system in childhood. Ed.Mac. Keith Press.London England 1992. Disorders of the Peripheral Nervous Heredodegenerative Motor and Sensory Neuropathies HMSN pg.1113-1171.
2. Brânzeu Pius: Simțul clinic si arta diagnosticului.Edit. Facla,Timisoara 1973.
3. Darryl C.de Vivo,Hays A.P.,Disorders of the Neuromuscular System in Fishman M.A Paediatric Neurology, Edgrune Stratton, 1986
4. Delank H.W.Neurologie. Ed 5.Ferdinand Enke VerlagStuttgart 1988
5. Fishman M.A: Paediatric Neurology. Ed. Grune Stratton 1986
6. Gilles F.H, Matson D.D: Sciatic nerve injury following misplaced gluteal injection, Jurnal Pediatric 76(1970):247-254
7. Lenard H.G: Heredoataxien in Pediatric in Praxis und Klinik. Edit Fischer P,Thiemeg.Stuttgart-NewYork 1990,pag 993-1001
8. Lenard H.G: Spinale Muskelatrophien idem pag:1002-1005
9. Lenard H.g: Arthrogryposis Multiplex Congenital idem. pag.1006-1008
10. Lupu C., Nussbaum L. Familial Pedigree in Three Generation with CONGENITAL ARTHROGRYPOSIS, Comunicare la Congresul Societății Mondiale de boli musculare și neuromusculare, Munchen iunie 1990
11. Marinescu Gheorghe: La cellule nerveuse Ed.Doin.Paris 1909
12. Magureanu Sanda si colab.: Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent,Vol.1.Ed.Medicală Amaltea Buc.2004
13. Magureanu Sanda si colab.: Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent.Vol 2, Ed.idem,București 2004
14. Mungiu O.C. Sandesc D,Marin A. F: Terapia Durerii ed.a –II-a Edit. ETNA București și Edit. Gr.T.Popa Iași 2017
15. Pop Began Valentina, Grigorescu V.: Domeniul iatrogeniei chirurgicale V.M26/26 iunie 2-19, pag 8-9
16. Radu Horia: Patologia unității Motorii, Edit.Medicală București 1978
17. Sigal L.H. The Neurologic Presentation of Vasculitis and Rheumatologic Syndromes. Medicine 1987 pag.157-180.
18. Ungureanu G.,Stoica O. Patologia iatrogenă,dificultățile abordării și delimitarea domeniului.Rev.Română de bioetică vol.4, 2006,pag 39-44
19. Whitaker J.:Inflammatory myopathy: A review of aetiologic and patogenetic factors. Musche.Nerve.5/1982,pag.573-592
20. Wiengart S.N.,Wilson R.M.I.,Harrison B, Gilbard R.W.: Epidemiology of medical error..Brit Med.J.2000 nr.320:pag. 771-777



***Al XX-lea Congres SNPCAR și a 42-a Conferință Națională de
Neurologie-Psihiatrie și Profesii Asociate Copii și Adolescenți
cu participare internațională***

***The 20th RSCANP Congress and the 42nd National Conference
of Child and Adolescent Neurology – Psychiatry and Associated
Professions
with International participation***



**18-21 Septembrie 2019
Băile Felix, România
Locație - Hotel Internațional
www.snpcar.ro**

Comorbiditatea bolilor neurodegenerative periferice cu patologia polialgică osteoarticulară

Comorbidity of peripheral neurodegenerative diseases with osteoarticular polyalgic pathology

Constantin Lupu¹, Loriana Feier², Adriana Cojocaru³, Andrea Șiclovan⁴

REZUMAT

Coexistența diferitelor patologii organice care multiplică tabloul semiologic al unei boli, este o situație frecventă în patologia evolutivă a unor tablouri clinice aparent definitive. Ne referim la etiopatogenia comună genetică și embrionară care trebuie să ne atragă atenția permanent. Toate aceste forme clinice beneficiază de terapii specifice și de tratamente ale durerii.

Cuvinte cheie: paralizii neurologice periferice, artropatii, patologii dermatologice, dureri cronice, pusee de acutizare

SUMMARY

The coexistence of different organic pathologies that multiplies the semiological picture of a disease, it is a common situation in the evolutionary pathology of apparently definitive clinical schedules. We refer to the common genetic and embryonic etiopathogenesis that should attract our permanent attention. All these clinical forms benefit from specific therapies and pain treatments.

Key words: peripheral neurological paralysis, arthropathy, dermatological pathology, chronic pain, acute exacerbations

Ne propunem să rememorăm asocierile diferite de patologii din sindroame și boli somatice cu boli neurologice degenerative manifestate prin paralizii periferice, tulburări trofice și atrofici, însoțite de osteoartropatii, denumite și descrise de către observatori, descoperitori, medici clinicieni în pas cu progresele științifice din secolele al XIX-lea și al XX-lea.

În principal, materialul nostru oferă descrierea etiopatogeniei genetice prin mutații mono sau poligenice inductoare de boli neurodegenerative în tandem cu patologia cutanată, osteoarticulară sau cu patologia mezenchimală. Aceste mecanisme patogene degenerative lezează întotdeauna motricitatea și senzorialitatea, rezultând forme clinice cu deficite de la analgezie la hiperalgezie [1].

Având embriogeneză comună, tegumentele și coloanele neuronale din măduva spinării vor avea comorbidități rezultate din mutații, din patologia

autosomal recesivă și/sau din embriofetalopatiile cazului respectiv. Polimorfismul genic va avea repercusiuni asupra osteogenezei, asupra țesuturilor vasculoconjunctive generatoare de mecanisme inflamatorii dureroase [4,6].

Expresia cea mai frecventă a acestor situații la copii și adolescenți o întâlnim în patologia dermatologică în special în psoriazis, în dermatomiozite și polimiozite, în patologia țesuturilor conjunctive din diferite boli pe care le descriem în continuare.

Artralgiiile dureroase însoțesc diferitele forme ale psoriazului (Pso.), adică în Pso. Vulgar, Pso. Gutat, Pso. Eritrodermic, Pso. Pustulos sau în Parapsoriazis cu debut în copilărie, dar mai ales la pubertate și adolescență [4].

Arthrozele și artropatiile psoriazice, cele din hamartomatoze sau din facomatoze sunt însoțite de deficiențe osteogenetice cu osteoporoză, cu involuția unghiilor și de suferințe gingivale [3].

1. Medic primar Neurologia și Psihiatria Copilului și Adolescentului, Doctor în științe medicale, Fondator al SNPCAR, Timișoara
2. Medic primar dermatologie, Centrul Sensiderma, Timișoara
3. Medic specialist Psihiatrie Pediatrică, Centrul de Sănătate Mentală, Secretar General SNPCAR, Timișoara
4. Medic rezident Psihiatrie Pediatrică, Clinica de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Secretar Adjunct SNPCAR, Timișoara

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

1. MD PhD Child and Adolescent Pediatric Neurology and Psychiatry, Founder of the SNPCAR, Timișoara
2. MD PhD dermatology, Sensiderma Center, Timișoara
3. MD Pediatric Psychiatry, Mental Health Center, Secretary General of the SNPCAR, Timișoara
4. MD Pediatric Psychiatry, Clinic of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, Debut Secretary of the SNPCAR, Timișoara

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

Dacă patologia de debut în psoriazis este prezentată inițial la cabinetul de Medicina Familiei care poate semnala aspect ereditar dermatologic, urmează cabinetele de Pediatrie care vor direcționa inițial bolnavul la reumatologie și spre investigații paraclinice, iar în evoluție, bolnavul va ajunge la clinicienii dermatologi, care vor prescrie terapiile specifice în psoriazis [7].

Diagnosticul complet se obține prin genotiparea cazurilor [2].

Fiziopatologia artrozelor psoriazice și a celorlalte artropatii constă în micșorarea cartilajilor, inflamația terminațiilor senzoriale, prezența de nanoparticule psoriazice peri și intraarticular, dezvoltarea crustelor pruriginoase tegumentare psoriazice.

Situații patognomonic asemănătoare se găsesc și în Paracheratoza în scuturi: boala Unna și în diferite localizări ale bolii Recklinghausen cu diferite dureri articulare, osoase și ale coloanei vertebrale.

Enumerarea sindroamelor și bolilor cu paralizii, atrofii și artropatii este necesară pentru

selecția diagnosticelor diferențiale necesare în algeziologie: Boala Friedreich – paralizia clasică a neuropatiilor senzoriomotorii, Maladia Aron-Duchenne: paralizia articulară inferioară, Boala Arnold – osteoartropatia hipetrofiantă, Paraplegiile spastice cu retracții musculotendinoase, deformații ale coloanei vertebrale și ale articulațiilor tip Little, Osteodermatopatia Marie-Pierre, Boala Vulpian-Bernard cu nevralgii și artralгии de diferite intensități, Dermatomiozitele și polimiozitele Unvericht-Wagner cu artrite, artropatii severe și chondrodistrofii imobilizante, blocante ale membrelor superioare și inferioare, fiind însoțite de dureri cronice și pusee de acutizare [8].

Aceste forme clinice ale durerilor beneficiază de terapii simptomatice cu AINS, sedative diazepinice [9], canabinice și morfince [8] cât și de terapii asociate cu băi termale, comprese cu plante, terapii neconvenționale precum Ozonoterapia și Kinetoterapii decontracturante.

*

**

We aim to recall the different associations of the pathology from syndromes and somatic diseases with degenerative neurological diseases manifested as peripheral paralysis, trophic and atrophic disorders, accompanied by osteoarthropathies, named and described by observers, discoverers, clinicians and doctors in step with scientific research of the 19th and 20th centuries.

Mainly, our material provides the description of genetic etiopathogenesis by mono or polygenic mutations inducing neurodegenerative diseases in tandem with skin, osteoarticular or mesenchymal pathology. These degenerative pathogenic mechanisms always impair motility and sensory activity, resulting in deficient clinical forms from analgesia to hyperalgesia.

Having common embryogenesis, the teguments and neuronal columns of the spinal cord will have comorbidities resulting from mutations, autosomal recessive pathology and/or embryo-fetalopathies. Gene polymorphism will have repercussions on osteogenesis, vasculoconjunctive tissues that generate painful inflammatory mechanisms [4,6].

The most common expression of these situations in children and adolescents is found in dermatological

pathology, especially in Psoriasis, in Dermatomyositis and Polymyositis, in the pathology of connective tissues from different diseases that we describe below.

Painful arthralgias accompany the various forms of Psoriasis (Pso.), Ie in Pso. Vulgar, Pso. Gutous, Pso. Erythrodermic, Pso. Pustulous or in Parapsoriasis in early childhood, but especially in puberty and adolescence [4].

Psoriatic osteoarthritis and arthroplasty, in hemartrosis or phakomatoses are accompanied by osteogenetic deficiencies with osteoporosis, nail clogging and gingival disorders [3].

If the pathology of onset of psoriasis is initially presented at the Family Medicine office, which may indicate a dermatological hereditary aspect, then the Pediatrics office will initially direct the patient to rheumatology and to paraclinical investigations, and in evolution, the patient will reach the dermatologist clinicians, who will prescribe specific therapies for psoriasis [7].

The complete diagnosis is obtained by genotyping the cases [2].

The pathophysiology of psoriatic osteoarthritis and other arthropathies consists of decreased cartilage, inflammation of sensory terminations, presence

of peri and intra-articular psoriatic nanoparticles, development of psoriatic tegumentary pruritic scabs.

Similar pathognomonic situations are also found in Paracheratosis in shields: Unna disease and in different locations of Recklinghausen's disease with different joint, bone and spinal pain. The enumeration of syndromes and diseases with paralysis, atrophy and arthropathy is necessary for the selection of the differential diagnoses required in algiology: Friedreich's disease – the classic paralysis of sensory-motor neuropathies, Aron-Duchenne's disease: inferior joint paralysis, Arnold's disease – Hypertrophendous osteoarthropathy, Musculoskeletal osteoarthropathy, Retropharyngeal osteoarthropathy deformities of

the spine and of the joints Little, Osteodermatopathy Marie-Pierre, Vulpian-Bernard disease with neuralgia and arthralgia of different intensities Dermatomyositis and polymorphisms Unvericht-Wagner with arthritis, severe arthropathy and chondrodystrophy of the immobilizers, blockages and super-limbs, being blocked of chronic pain and acute exacerbations [8]. These clinical forms of pain benefit from symptomatic therapies with NSAIDs, diazepinic sedatives [9] cannabinc and morphine [8] as well as therapies associated with thermal baths, including herbs, unconventional therapies such as Ozonotherapy and Kinetotherapy.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Covic A, Stefanescu D, Sandovici I, Gorduza V. GENETICA UMANA Editia3 Polirom Iasi -2003
2. Șt. Olteanu, Rodica Olteanu, Psoriazisul - de la istorie la realitatea unei boli unice sau de ce psoriazisul este o boală unică? Psoriasis, from history to the reality of a single disease or why psoriasis is a unique disease?, Revista Societății Române de Dermatologie (S.D.R.), vol. 58, nr.3/2013, pag. 209-2015
3. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM et al., The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review, Actas Dermosifiliogr. 2016 Sep;Nr.107(7):577-90. Nr 2: 10.1016/j.ad.2016.04.018. Epub 2016 Jun 15.
4. Duffin KC, Chandran V, Gladman DD et al., Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction, J. Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1449-53.
5. Ehlers E, Dermat. Wschr Leipzig no. 8/1899, pag 173-175
6. M. Geormaneanu, Patologia indusă prenatal, Editura Medicală, București, 1978
7. MC Kusik V.A, Affection hereditaries du tissue conjunctiff in Harrison IR, Principles de Medicine Interne, Ed. Flammarin Paris 1975
8. Mease PJ et al, Etanercept in the treatment of Psoriatic arthritis and psoriazis, Lancet 200, pag. 356-390
9. Mungiu O, Săndesc D, Terapia durerii, Ed.II-a revizuită și adaugată 2008; Ed. Etna, București

*Al XX-lea Congres SNPCAR și a 42-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie și
Profesiuni Asociate Copii și Adolescenți cu participare internațională*



TEMATICĂ/TOPICS

Curs precongres: 18 septembrie 2019

Precongres Course: September 18th, 2019

Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți

Child and Adolescent Neurology and Recovery

Investigații în bolile musculare și ale sistemului nervos periferic

Investigations in Muscular Disorders and Peripheral Nervous System Disorders

Urgențe neuropediatrice

Neuropediatric emergencies

Psihiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie- Psihoterapie

Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychotherapy

Adicțiile și impactul tehnologiilor actuale asupra sănătății mentale a copilului și adolescentului

Addictions and the impact of current technology on children and adolescents' mental health

Psihoteste

Psychological testing

Congres 19-21 septembrie 2019

Congress, September 19th-21st, 2019

Neurologie și Recuperare Copii și Adolescenți

Child and Adolescent Neurology and Rehabilitation

Durerea la copilul cu diagnostic neurologic și psihiatric

Pain in children with neurologic and psychiatric disorders

Genetica în bolile neuro-musculare

Genetics in neuro-muscular disorders

Psihiatrie Copii și Adolescenți, Psihologie- Psihoterapie

Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychotherapy

Metode nonfarmacologice în intervenția terapeutică la copil și adolescent

Non-pharmacological methods in child and adolescents' therapeutic intervention

Tulburările de alimentație la copil și la adolescent

Eating disorders in child and adolescent

**Băile-Felix, România
18 - 21 Septembrie 2019
www.snpcar.ro**

Clasificarea durerilor și a terapiilor intervenționale în durere la copii adolescenți și tineri

Classification of pains and interventional therapies in pain at children teenagers and young people

Doru Jurchescu¹, Simona Jurchescu²

REZUMAT

Orientarea actuală de intervenție în afectarea umană cu diferite suferințe a condus la găsirea unor repere importante de diagnostic și terapie specifică a bolilor însoțite de dureri, inclusiv a durerilor a căror suport organic nu este identificat. Începem cu o rememorare a clasificării algeziologice care este urmată de principiile tratamentelor adresate durerii.

Medicina, medicii și farmaciștii au apărut la toate popoarele cu scopul de a stăpâni și a ușura durerile. În prezent terapia durerii se practică în clinicile medicale clasice sau în servicii și clinici specializate. Beneficiari sunt bolnavii, dar și personalul medical din spitale, ambulatorii sau azile cu profil de boli interne, pediatrie, oncologie, chirurgie-ortopedie, ginecologie-obstetrică, de patologii a sportivilor, reumatologie, dermatologie, neurologie și psihiatrie, geriatrie, stomatologie, ORL, oftalmologie ș.a.

Cuvinte cheie: clasificarea durerilor la copii și adolescenți, terapia durerii acute și cronice, dureri locale sau generalizate, medicație farmaceutică, măsuri psihosociale de excludere a fixațiilor durerii

SUMMARY

Current orientation of intervention in human affections with various sufferings has led to finding important milestones for diagnosis and specific therapy of diseases accompanied by pain, including pain whose organic support is not identified. We begin with a remembrance of the algeziological classification that is followed by the principles of pain treatments.

Medicine, doctors and pharmacists have appeared in all peoples in order to dominated and decrease the pain. Currently, pain therapy is practiced in classical medical clinics or in specialized services and clinics. Beneficiaries are the sick - but also the medical staff in hospitals, outpatient clinics or in hospices with an internal disease profil, pediatrics, oncology, surgery-orthopedics, gynecology-obstetrics, athletics pathology, rheumatology, dermatology, neurology and psychiatry, geriatrics, dentistry, otorhinolaryngology, ophthalmology.

Key words: pain classification in childhood and adolescents, acute and chronic pain therapy, local or generalized pain, pharmacological medication, psychosocial measures to exclude pain fixations

Clasificarea terapiilor durerii se bazează pe stabilirea localizării și caracterului durerii;

- primul criteriu este încadrarea în patologia durerii acute,
- al doilea fiind diagnosticul și terapia durerilor cronice, a celor intermitente sau continue, ex.: fibromialgia, migrena sau durerile membrelor amputate, etc.

Criteriile următoare se referă la durerea locală, dintre care enumerăm: durerea dentară, otică, durerea locală post-traumatică, migrenoasă, etc., situații în care se folosesc din vechime: căldura, compresele și hidroterapia. În medicina modernă se utilizează antalgicele din seria blocanților senzorial periferic:

cocaina, novocaina, lidocaina, xilocaina, ultracainele, ozonoterapia, sonoterapia, etc.; iar dintre analgezicele generale enumerăm Paracetamolul, Aspirina, Metamizolul (Algolcalmin), analgezicele AINS și opioidele Tramadol, Fentanil ș.a. [5].

În durerea acută sunt numeroase terapii iatrogene intervenționale [8], astfel descriem:

- injecții și puncții articulare terapeutice și diagnostice;
- infiltrații articulare vertebrale, ileosacrale, de ramuri cervicale, toracale sau lombare;
- injecții în vecinătatea coloanei vertebrale, a nervilor cranieni sau periferici;
- blocaje organice sau exogene de nervi periferici ș.a.

1. MD, medic pediatru și specialist Medicină de familie, Uniunea Adam Muller-Guttenbrunn, Timișoara

2. Farmacist, SC Farmaciile Farmado SRL, Timișoara

Adresa de corespondență:

Doru Jurchescu, e-mail: djurchescu@yahoo.com

1. MD Pediatric Family Medicine specialist, Adam Muller-Guttenbrunn Union, Timisoara

2. Pharmacist, Pharmacies Farmado, Timisoara

Corresponding Author:

Doru Jurchescu, e-mail: djurchescu@yahoo.com

Se utilizează ghiduri medicale terapeutice și fizioterapie calificată. Tratamentul medical acut este flancat și susținut de totalitatea procedurilor fizioterapeutice recunoscute oficial (terapii manuale, terapii de mobilizare funcțională, managementul coloanei vertebrale, terapii medicale de formare).

Conceptele de tratament pentru durerea cronică prevăd:

- Revizuirea, completarea, actualizarea și prescrierea diagnosticilor somatice și psihosomatice [8];
- Îmbunătățirea performanței fizice prin dezvoltarea unui plan individual de instruire-reabilitare;
- Verificarea terapiilor suplimentare, actualizarea dozelor, actualizarea și clarificarea diagnosticilor somatice și psihosomatice;
- Apelare la AINS care pot fi administrate vârstelor mici: de la 3 luni în continuare (Valoron) [9];
- Clarificarea condițiilor somatice, mentale și psihosociale ale tulburărilor prin durere;
- Reducerea limitărilor fizice legate de durere;
- Educație și consiliere privind tratamentul medicamentos și non-medicamentos pentru auto-îngrijire și auto-control;
- Clarificarea mecanismelor individuale de dezvoltare al bolii dureroase;

Terapia multimodală [8] urmărește:

- Terapia medicamentoasă a durerii în conformitate cu rezultatele actuale ale cercetărilor algeziologice a patologiei durerii;
- Terapie individuală psihologică, terapie de grup cognitiv-comportamentală, proceduri de relaxare, de ex.:
 - Relaxarea musculară progresivă sau Training autogen Schulz,
 - Biofeedback,
 - Formare cognitivă despre neurologia durerii,
 - Tehnici de imaginație,
 - Managementul dis-stressului,
 - Formarea asertivă orientată spre soluții,
 - Măsuri de sănătate, de comportament pentru reintegrare în familie, școală și muncă;
- Comportamentul orientat spre kinetofizioterapie individuală și terapie de mișcare în grup după analiza funcțională;
- Măsuri fizice suplimentare;
- TaiChi și grup de apă;
- Shiatsu-masaaj;
- EMG-Biofeedback;

- Reabilitare cu suport "Rehabilitation"/cu management de caz [9];
- Stabilirea și dezvoltarea pe termen scurt și mediu a unui plan de tratament cu recomandări concrete;
- Întocmirea la sfârșitul tratamentului a unui raport cuprinzător privind rezultatele profesionale ca diagnosticul individual, punct de vedere psihologic, procedee terapeutice;
- Chiroterapie asociată la unele cazuri [7].

Specialiștii algeziologi intervin și completează tratamentele de bază, asociindu-le și cu terapii complementare farmacologice în care predomină sedativele, anxioliticele, antidepressivele, somniferele și opioidele. Recomandările psihosociologilor în terapia durerilor se referă la scoaterea din mediul traumatizant (familie, școală, colectivitate) sau din zona de dezastru natural (cutremur, inundație, taifun) sau din zone de catastrofe antropice (război, bombardament, revoluții, manifestări sportive cu accidente în masă, etc) [8].

Dintre tratamentele naturale botanice se apelează la apifitoterapie și la produsele din ginseng, din busuioc, lemn dulce, sunătoare, care se recomandă în funcție de cunoștințele și experiența terapeutului [4].

Prima intervenție psihologică cu rol terapeutic este de a asculta pacientul care își va descrie suferința, acest model având rol catartic important. Atitudinile psihomedicale focalizate la copii și adolescenți se asociază cu jocuri, kinetoterapie, meloterapie, activități în spații deschise: silvoterapie, floricultură, agricultură, zootehnie etc., pentru a crea senzația de libertate și independență. Se recomandă găsirea soluțiilor acceptate de subiectul în tratament alături de consilierea de către medicul de familie și de pediatru; cunosători ale amănuntelor fiecărui caz [10].

CONCLUZII

Medicina și Farmacologia modernă revin la istorie și recunosc importanța studiului și tratamentelor durerii. Știința ALGEZIOLOGIEI a intrat din plin în practicile adresate suferințelor de dureri acute și cronice, iar Neuropsihiatria copilului, adolescentului și tinerilor se afiliază strategiilor de control al durerilor. Autorii prezintă posibilitățile de intervenție în durerile acestor vârste, urmând să ne creem o experiență și în acest domeniu.

*

* *

Classification of pain therapies is based on localization and pain character:

- the first criteria is the inclusion in the pathology of acute pain,
- the second is the diagnosis and therapy of chronic, intermittent or continuous pain, e.g. fibromyalgia, migraine or pain of the limbs, etc.

The following criteria refer to local pain, including: dental pain, eye pain, post-traumatic local pain, migraine, etc., in which, of old times, is used: heat, compression and hydrotherapy. In modern medicine, analgesic drugs are used in the series of peripheral sensory blockages: cocaine, novocaine, lidocaine, xylocaine, ultracaine, ozonotherapy, sonotherapy, etc.; and general analgesics including Paracetamol, Aspirin, Metamizole (Algolcalmin), NSAID analgesics and Tramadol opioids, Fentanyl etc. [5].

In acute pain there are many interventional iatrogenic therapies [8], so we describe:

- injections and joint punctures for therapeutic and diagnostic purposes;
- ileosacral, cervical, thoracic or lumbar branches infiltration;
- injections in the neighborhood of the spine, cranial or peripheral nerves;
- organic or exogenous peripheral nerves blockages; etc.

Therapeutic medical guides and qualified physiotherapy are used. Acute medical treatment is flanked and supported by all the officially recognized physiotherapeutic procedures (manual therapies, functional mobilization therapies, spinal column management, medical training therapies).

The concepts of treatment for chronic pain provide:

- Review, supplement, update and prescribe somatic and psychosomatic diagnoses [8];
- Improving physical performance by developing an individual training-rehabilitation plan;
- Verifying additional therapies, updating doses, updating and clarifying somatic and psychosomatic diagnoses;
- Call for NSAID that can be administered at small ages: from 3 months onwards (Valoron) [9];
- Clarification of somatic, mental and psychosocial

conditions of pain disorders;

- Reduction of physical limitations related to pain;
- Education and counseling on drug and non-drug medical treatment for self-care and self-control;
- Clarification of individual mechanisms for the development of painful disease;

Multimodal therapy [8] aims at:

- The pain medication therapy in accordance with the current findings of the algeological research of the pain pathology;
- Individual psychological therapy, cognitive-behavioral group therapy, relaxation procedures, eg:
 - Progressive muscle relaxation or Schulz autogenous training,
 - Biofeedback,
 - Cognitive training on pain neurology,
 - Imagination techniques,
 - Dis-stress management,
 - Assist-oriented training for solutions,
 - Health, behavioral measures for family reintegration, school and work;
- Behavior towards individual kineto-physiotherapy and group motion therapy after functional analysis;
- Additional physical measures;
- Tai Chi and water group;
- Shiatsu massage;
- EMG Biofeedback;
- Rehabilitation with "Rehabilitation" support/case management [9];
- Establishment and development in the short and medium term of a treatment plan with concrete recommendations;
- Preparation at the end of treatment of a comprehensive report on professional results such as individual diagnosis, psychological point of view, therapeutic procedures;
- Chirotherapy associated in some cases [7].

Algeziologists specialize in basic therapies, combining them with complementary pharmacological therapies that predominate sedatives, anxiolytics, antidepressants, sleeping pills and opioids. Psychosociologists' recommendations in pain therapy refer to the removal from the traumatic environment

(family, school, collectivity) or from the natural disaster area (earthquake, flood, typhoon) or from anthropogenic disaster areas (war, bombing, revolutions, sporting events with mass accidents, etc.) [8].

Natural botanical treatments include aphitherapy and ginseng products, basil, sweet wood, sunflower, which is recommended based on the therapist's knowledge and experience [4].

The first psychological intervention with therapeutic role is to listen to the patient who will describe his suffering, this model having a cathartic importance. Psycho-medical attitudes focused on children and adolescents are associated with games, kinetherapy, melotherapy, open space activities: silviculture, floriculture, agriculture, zootechnics, etc., to create a sense of freedom and independence. It is

recommended to find the solutions accepted by the subject in treatment along with the counseling by the family doctor and the pediatrician; knowledge of the details of each case [10].

CONCLUSIONS:

Modern Medicine and Pharmacology return to history and recognize the importance of pain study and treatment. The science of ALGEZIOLOGY has fully embraced the practices of acute and chronic pain sufferers, and the Neuropsychiatry of the child, adolescent, and youth is associated with pain control strategies. The authors present the possibilities of intervention in the pains of these ages, and we will also create an experience in this field.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY :

1. Ancuceanu R. Mungiu C.O.; Analgezicele opioide – V.M. nr.2/12.01.2018, pag.4;
2. Bendelow G.: Pain perception, emotions and gender in Sociology of Health & Illness. Institute of Education - University of London, 1993;
3. Bild Veronica; Antiinflamatoarele nesteroidiene: evoluție și viitor – V.M. nr.2/12.01.2018;
4. Chirilă Monica Emilia; Recuperarea medicală – o punte a suspinelor - V.M. nr.1/ 4.01.2019;
5. Ciuca Andrada, Baban Adriana, Dumitrascu Dan L.; Dosar Terapia durerii: Durerea ca experiență subiectivă - V.M. nr. 15/13.04.2018;
6. Gurman G.; Alinarea suferinței, un scop în sine - V.M. nr. 1/4.01.2019;
7. Heijden (von) M.J.S. et al. Assesig and addressing the problem of pain and disstres during wound care procedures in pediatric patients with burns. - BURNS 2017 [http //dx. doi.org / 10. 101. 6 /j.];
8. Prezentare, Fachklinik Bad Heilbrunn, Zentrum für Schmerzkrankungen, 2018;
9. Valoron Presentation: Diagnosebogen für Schmerzpatienten. Der erste Schritt: Schmerzen nehmen; Hausärztliche Leitlinie, Schmerz, Therapie von Schmerzen Konsentierung Version 3.00 17. Oktober 2007, Revision bis spätestens 2010, Colectiv;
10. Vasile Sorina, Voinea Carmen, Rughinis Cosima: Dosar Terapia durerii: Sociologia durerii - V.M. nr. 15/13.04.2018;

Atașamentul în anorexia nervoasă

Attachment in anorexia nervosa

Racoș-Szabo Elisabeta¹, Manda Roxana²

REZUMAT

Atașamentul ocupă un loc deosebit de important în studiul psihologiei copilului mic și nu numai; în prezent fiind unul din cele mai importante cadre de lucru pentru înțelegerea reglării afective și relațiilor inter-umane.

În ceea ce privește tulburările comportamentului alimentar, cu toate că perturbările atașamentului nu sunt specifice, nesiguranța în atașament este un factor de risc bine stabilit pentru aceste patologii în general, și mai specific pentru anorexie; mai mult, severitatea simptomelor poate fi corelată cu gradul de insecuritate al atașamentului.

Deși nu există un tip specific de atașament în Anorexia Nervoasă, se observă o incidență crescută a atașamentului anxios, respectiv al celui nerezolvat, determinând deficiențele în mentalizare, reglajul afectiv, stil interpersonal sensibil, un concept despre sine slab conturat, și chiar o capacitate mai slabă de a recunoaște senzațiile de foame respectiv de sațietate, factori de risc recunoscuți pentru această boală.

Atașamentul este fundamentat în substrate neuro-biologice. Unele studii evidențiază o rețea de zone corticale și subcorticale, incluzând amigdala, talamusul și cortexul frontal, implicate în sistemul de atașament. La pacienții cu Anorexia Nervoasă au fost demonstrate modificări, atât în materia cenușie, materia albă, cât și la nivelul ventriculilor. Experiența iubirii parentale pare să aibă un rol protectiv cu efecte pozitive asupra trofismului creierului.

La subiecții cu atașament nerezolvat s-a remarcat o activare crescută la nivelul regiunilor mediale temporale, a amigdalei și hipocampului, componente fundamentale ale sistemului limbic. Rolul acestor structuri, în circuitele atașamentului, este subliniat de corelația între nivelele de activitate din cadrul amigdalei și nesiguranța în atașament, mai mult, volumul materiei cenușii în diverse zone ale creierului se corelează cu diverse subscale ale scalei pentru atașament. Aceste aspecte sugerează că terapia ar putea viza deopotrivă reactivarea-corecția legăturilor de atașament cât și o posibilă o stimulare directă a zonelor disfuncționale a creierului prin diverse tehnici, contribuind alături de metodele terapeutice consacrate la o abordare holistică a pacientului, la ameliorarea relațiilor interpersonale și la o creștere a calității vieții.

Cuvinte cheie: atașament, anorexia nervoasă, baze neuro-biologice, corelații

SUMMARY

The concept of attachment occupies an important position in toddlers pathology and not only, currently representing one of the most important frameworks for the understanding of affect regulation and human relationships.

Regarding Eating Disorders, although attachment disfunction is not specific, attachment insecurity is a well established risk factor for these pathologies in general, and more specific for Anorexia; moreover, the severity of the symptoms may be correlated with the degree of attachment insecurity.

Although there is no specific type of attachment related to Anorexia Nervosa, a high incidence of anxious and unresolved attachment is observed, determining impaired mentalisation, affect regulation, sensitive interpersonal style, a poor self-concept, and even a poor ability to recognise hunger or satiety, wellknown risk factors for this pathology.

Attachment is grounded in neurobiological substrates. Some studies reveal a network of cortical and subcortical areas, including the amigdala, thalamus and frontal cortex, involved in the attachment system. Disturbances, in both gray and white matter, and ventricles, have been demonstrated in anorectic patients. A loving parenting experience appears to have a protective role with positive effects on brain trophism.

Unresolved attachment subjects present a high activation in the medial temporal areas, amigdala and hippocampus, fundamental components of the limbic system. The role of these structures in the attachment circuits is emphasized by the correlation between the levels of activity in the amigdala and attachment insecurity; moreover, the volume of gray matter in different areas of the brain is correlated with different subscales of the attachment scale. These aspects suggest that therapy could target equally reactivating-correcting attachment bonds, but also a direct stimulation of the disfunctional areas of the brain through different techniques, contributing, by this way, along with the enshrined methods to a holistic approach of the patient, to the improvement of interpersonal relationships, and the quality of life.

Key words: attachment, anorexia nervosa, neurobiological ground, correlations

¹ Șef lucrări U.M.F. Târgu-Mureș, Șef clinică Clinica de Neurologie și Psihiatrie Pediatrică, Târgu-Mureș

² Medic rezident Psihiatrie Pediatrică, Clinica de Psihiatrie Pediatrică și Toxicomanii, Cluj-Napoca

¹ Senior lecturer at the University of Medicine and Pharmacy, Targu-Mures, Head of the Pediatric Neurology and Psychiatry Clinic, Targu-Mures

² Resident doctor in Child Psychiatry at the Child Psychiatry and Addiction Clinic, Cluj-Napoca

Adresa de corespondență:

Racoș-Szabo Elisabeta, e-mail: elisabetaracos@yahoo.com

Corresponding Author:

Racoș-Szabo Elisabeta, e-mail: elisabetaracos@yahoo.com

INTRODUCERE

Pornind de la procedura „Situăției Străine”, dezvoltată de Ainsworth și colaboratorii, în anii '70, pentru observarea relației de atașament între mamă și copil, atașamentul dobândește un loc deosebit de important în studiul psihologiei copilului mic și nu numai; în prezent este unul din cele mai importante cadre de lucru pentru înțelegerea reglării afective și a relațiilor interumane [1].

Atașamentul oferă oportunitatea de dezvoltare a inteligenței sociale, sau a abilității de a se percepe/înțelege pe sine însuși și pe ceilalți în termeni mentali, definită ca mentalizare [2]. Această capacitate de mentalizare “procesul mental prin care un individ interpretează în mod implicit și explicit acțiunile personale, respectiv ale celorlalți, pe baza stărilor mentale intenționale precum: dorințe personale, nevoie, sentimente, credințe și motive” este considerată ca fiind crucială pentru dezvoltarea copilului într-un adult autonom care poate funcționa social. Mentalizarea se dezvoltă într-o relație de atașament sigură și la rândul său consolidează legătura de atașament [2].

În ceea ce privește tulburările comportamentului alimentar, modelele proeminente tind să se focalizeze pe caracteristici cognitive și comportamentale, neluând în considerare aspecte legate de reglarea afectivă, stilul interpersonal, conceptul de sine și mentalizarea, aspecte care sunt conceptualizate în cadrul teoriei atașamentului [3].

În virtutea celor enunțate mai sus, această lucrare își propune următoarele:

OBIECTIVE

- să demonstreze importanța atașamentului în determinismul tulburărilor comportamentului alimentar, mai specific în cazul anorexiei nervoase;
- să evidențieze bazele neurobiologice ale perturbărilor atașamentului în cadrul anorexiei nervoase;
- să evidențieze aspectul transgenerațional al atașamentului și importanța acestui aspect în travaliul cu familiile pacienților anorexici;
- să demonstreze importanța atașamentului în cadrul de lucru terapeutic al anorexiei nervoase și implicit influența acestuia în evoluția bolii.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea obiectivelor de mai sus am efectuat un review al literaturii online disponibile pe site-uri precum PubMed, Medscape etc, dar și a

câtorva cărți și a unei teze pe subiectul atașamentului, respectiv al tulburărilor alimentare: Bowlby J., O bază de siguranță: aplicații clinice ale teoriei atașamentului; Marinov V., Anorexia o stranie violență; Chatoor I., Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants toddlers and young children; Kuipers G.S., Attachment and Mentalization in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa.

CADRUL TEORETIC

1. ATASAMENTUL COPILULUI: CONCEPT, CLASIFICARE, INSTRUMENTE DE EVALUARE

Atașamentul reprezintă o formă fundamentală de comportament având propria sa motivație internă, distinctă de cea de hrănire sau de cea sexuală, și fiind la fel de important pentru supraviețuire [4]. Funcția biologică ce i se atribuie este cea de protecție. Se dezvoltă pe parcursul primelor luni de viață și are ca efect menținerea copilului mai mult sau mai puțin aproape de figura maternă, crescând astfel șansele supraviețuirii în perioada vulnerabilă a copilăriei [4]. Din punct de vedere psihologic, acest sistem comportamental oferă o bază afectivă de siguranță necesară pentru dezvoltarea globală a individului [4].

Comportamentul de atașament reprezintă orice formă de comportament care face ca o persoană să ajungă, sau să se mențină în proximitatea unui alt individ identificat ca fiind în mod clar mai capabil de a se adapta la mediu [4]. În timp ce comportamentul de atașament ar putea să difere, în funcție de împrejurări, de la un individ al altul, totuși un atașament stabil, sau o legătură de atașament, are în vedere numai câteva persoane [4]. În cazul în care un copil nu prezintă o astfel de diferențiere clară, este probabil ca el să prezinte o tulburare gravă [4].

Pornind de la experimentul „situației străine”, au fost identificate 3 tipare principale de atașament la copil, prezentate pentru prima dată de Ainsworth și colaboratorii în 1971:

- atașament sigur: individul are încredere în părintele lui (sau figura parentală) va fi disponibil, responsiv și îi va oferi ajutor dacă se va confrunta cu situații potrivnice sau înfricoșătoare. Având această garanție el explorează cu curaj mediul înconjurător. Acest tipar de atașament este susținut de un părinte care este disponibil imediat, percepe semnalele copilului sau/și răspunde cu afecțiune atunci când acesta caută protecție și/sau alinare;

- ațașament anxios-rezistent: în acest caz individul nu are certitudinea că părintele va fi disponibil sau responsabil, sau că îl va ajuta în cazul în care îl solicită. Datorită acestei incertitudini individul este în permanență predispus la anxietatea de separare, tinde să se ațate și manifestă anxietate în legătură cu explorarea mediului. Acest tipar este susținut de un părinte care uneori este disponibil și îl ajută, dar alteori nu; este de asemenea susținut de separări repetate și de amenințări cu abandonul folosite ca mijloc de control;

- ațașament anxios-evitant: în acest caz individul nu are încredere că, dacă va căuta protecție i se va răspunde și va fi ajutat, din contră el se așteaptă să fie refuzat categoric. În cazul în care un individ prezintă într-un grad ridicat acest tipar de ațașament, acesta încearcă să-și trăiască viața fără iubirea și sprijinul celorlalți [4].

În cadrul studiului "Situția străină" au mai fost observate reacții de dezorientare și/sau dezorganizare ale copiilor [4], acestea fiind interpretate ulterior ca o variantă dezorganizată/dezorientată de ațașament, și care a fost mai târziu adăugată clasificării de către Main și Solomon (1990) [5].

Stabilitatea tiparului, atunci când se observă acest lucru, nu poate fi atribuită temperamentului înăscut al copilului, așa cum s-a afirmat uneori. Cu toate acestea pe măsură ce copilul crește tiparul devine treptat o caracteristică a copilului însuși, aceasta înseamnă că el tinde să-l impună asupra unor noi relații [4].

Procedura „Situția Străină” evaluează ațașamentul la copii cu vârste cuprinse între 1 și 4 ani. Evaluarea Preșcolară a Ațașamentului este o modificare a PSS pentru copiii care prezintă abilitatea de a vorbi, merge și deschide uși [5].

Pentru copiii cu vârste cuprinse între 5-7 ani se poate utiliza Evaluarea narativă Manchester a Ațașamentului Copilului care folosește 4 diferite scenarii cu păpuși, conținând teme legate de ațașament, al căror fir narativ este continuat liber de copilul evaluat [5].

Pentru copiii între 7 și 15 ani se folosesc fie interviuri semistructurate, precum Interviul de Ațașament al Copilului, fie metode proiective, cum este Evaluarea Ațașamentului la Vârsta Școlară [5].

2. ATAȘAMENTUL ADULTULUI: CONCEPT, CLASIFICARE, INSTRUMENTE DE EVALUARE

Ațașamentul adultului apare ca un rezultat al întregii istorii de ațașament. Astfel că din această

perspectivă, trăsăturile ațașamentului pot fi modificate de evenimente ulterioare de viață și experiențe cu diverși alți semnificanți [6].

Clasificarea ațașamentului în adolescență și la adult se referă la reprezentări mentale, sau așa numitele modele de lucru interne de ațașament, în timp ce clasificarea în copilărie se referă la relația actuală părinte-copil [2]. De asemenea, spre deosebire de clasificarea ațașamentului la copil, care este strict categorială, la adult sistemul de ațașament s-a dezvoltat conceptual, în jurul a două dimensiuni/axe: evitarea și anxietatea.

Evitarea reflectă gradul în care individul este confortabil cu apropierea și intimitatea emoțională în relații [7]. Persoanele evitante se luptă pentru a crea și menține independență, control și autonomie în relațiile lor, deoarece consideră că a căuta proximitate emoțională/psihologică este fie ceva indeseabil sau nu este posibil [7]. Aceste credințe motivează persoanele evitante să activeze strategii de coping de distanțare/dezactivare pentru a susține independența/autonomia [7].

Cea de a doua dimensiune, anxietatea, evaluează gradul în care individul se preocupă/îngrijorează cu privire la subaprecierea sau abandonul partenerului romantic [7]. Persoanele cu anxietate ridicată sunt supraimplicate în relații și tânjesc la a fi cât mai aproape de partenerii lor romantici pentru a se simți mai securizați. Indivizii anxioși nutresc o stimă de sine scăzută și se îngrijorează cu privire la pierderea partenerilor lor, rămânând vigili la semne de retragere din partea acestora. În concordanță, acești indivizi tind să folosească, în situații de stress, strategii de coping de hiperactivare/focusare pe emoții, care susțin sau chiar escaladează aceste preocupări și mențin sistemul de ațașament activat în mod cronic [7].

AAI- interviul ațașamentului adultului și AAP-sistemul proiectiv al ațașamentului adultului sunt 2 interviuri narative care pot fi folosite în evaluarea ațașamentului la adolescenții peste 15 ani și adulți [8]. AAI desemnează 5 pattenuri de ațașament - sigur, desconsiderant, preocupat, nerezolvat și neclasificabil [10]. AAP identifică cele 4 tipuri standard de pattenuri de ațașament la adult - sigur, desconsiderant, preocupat, și unul dezorganizat numit nerezolvat [10].

În cadrul AAI subiecții sunt rugați să descrie experiențe curente și din copilărie legate de îngrijitorii lor și să-și amintească evenimente legate în mod

specific de atașament [8]. Indivizii cu atașament sigur sunt capabili să reflecte și să integreze experiențe negative cu îngrijitorii lor, iar evaluarea experiențelor de atașament este coerentă [8]. În contrast, indivizii cu atașament nesigur-desconsiderant au tendința de a idealiza sau devaloriza experiențele lor de atașament prin dezactivarea suferinței legate de atașament [8]. Subiecții cu atașament preocupat sunt prinși în conflict cu îngrijitorii lor și evidențiază furie și o slabă autonomie în evaluarea narativă [8]. În final, cei cu atașament nerezolvat demonstrează o defalcare a strategiilor defensive și de coping în discursul despre experiențe traumatiche precum pierderi sau abuz [8].

AAP este o măsurare a afectului bazată pe analiza răspunsurilor narative la un set de desene, legate de atașament sau scene care sugerează solitudine, boală, separare, moarte și potențial abuz [8]. Indivizii cu atașament sigur demonstrează capacitatea de a se gândi la suferințele legate de atașament, de asemenea, descriu bucurie reciprocă în relația cu ceilalți [8]. Cei cu atașament nesigur-desconsiderant sunt caracterizați de predominanța proceselor defensive de dezactivare care accentuează distanța în relații [8]. Discursul indivizilor cu atașament preocupat include material care obturează și confuzionează relațiile de atașament; redau cu neclaritate diverse experiențe personale [8]. Indivizii cu atașament nerezolvat nu sunt capabili să conțină și să reorganizeze narațiuni care includ pericol, neajutorare, izolare, nereușita protejării [8]. Ei devin pe moment copleșiți de frici legate de atașament, frici pe care nu le pot reorganiza în discurs [8].

ATAȘAMENTUL ÎN ANOREXIA NERVOASĂ

Cu toate că perturbările atașamentului nu sunt specifice pentru tulburările comportamentului alimentar, apărând în cadrul unor psihopatologii variate [9], nesiguranța în atașament este un factor de risc bine stabilit pentru aceste patologii în general, și mai specific pentru anorexie [10], prevalența atașamentului nesigur în tulburările de alimentație fiind estimată între 70 și 100%; mai mult, severitatea simptomelor poate fi corelată cu gradul de insecuritate al atașamentului [6].

În ceea ce privește atașamentul la copiii cu Anorexie Nervoasă Infantilă (conform criteriilor de diagnostic DR:0-3R) s-a demonstrat o rată mai mare a relațiilor de atașament nesigure decât la cei care se alimentau fără dificultăți, deși la majoritatea copiilor anorexici (60%) s-au evidențiat patternuri sigure de

atașament [11]. Totuși, corelația semnificativă dintre severitatea malnutriției și gradul de nesiguranță în atașament indică faptul că o relație nesigură copil-mamă este asociată cu o expresie mai severă a Anorexiei Infantile. Mai mult, Anorexia Nervoasă Infantilă apare în timpul perioadei de separare și individuale, când copiii sunt implicați în lupte intense cu mamele lor pentru autonomie și control, în special în timpul alimentării, dar câteodată și în timpul jocului; datorită cercului vicios care se creează între copilul care pare să prezinte o nevoie scăzută de a se hrăni, este prea distras, surescitat, pentru a se alimenta și mama care distrage atenția copilului prin diverse metode pentru a-l putea hrăni, copilul nu învață să regleze intern alimentația, aceasta devenind complet dependentă de interacțiunile copilului cu îngrijitorul [11]. Patternurile de interacțiune între mamă și copil, caracterizate de o mai slabă diadă reciprocă, conflict ridicat în diadă, luptă pentru control și distracții în timpul meselor [11], întrețin cercul vicios și prin urmare patologia.

Disfuncționalitatea atașamentului, alături de o legătură slabă cu părintele pot contribui la abilități reflexive scăzute, dificultăți de reglare emoțională, sau chiar la o capacitate mai slabă de a recunoaște senzațiile de foame respectiv de sațietate [6]. Modul „echivalentului psihic” de a experimenta realitatea presupune faptul că stările interioare psihice nu sunt experimentate distinct de experiențele senzoriomotorii, sau senzațiile ce țin de corp, cum ar fi foamea [2].

Alexitimia, un alt concept evidențiat deseori la pacienții cu Anorexie Nervoasă, și care se referă la dificultăți de identificare, etichetare, descriere, procesare și reglare a senzațiilor corporale, a emoțiilor și afectelor, determină frustrări majore în conflictele interpersonale, aspecte care conduc la strategii de reglaj emoțional maladaptative, inclusiv simptomele propriu-zise ale bolii [6].

În ceea ce privește tipul specific de atașament întâlnit în Anorexia Nervoasă, studiile evidențiază rezultate diverse, acestea putând fi explicate și de comorbiditățile asociate, ex. personalitatea [6]. În anorexia de tip restrictiv pot fi observate trăsături de personalitate compulsive, perfecționiste și tulburarea de personalitate de tip evitant, în timp ce anorexia de tip purgativ poate rezulta din impulsivitate ridicată și organizare de tip borderline [6]. Unele studii descriu mai degrabă un atașament anxios, la paciențele anorexice, variind gradul de ambivalență

sau evitare [6], altele evidențiază o incidență ridicată a atașamentului nerezolvat [8]. În mod interesant, predominanța atașamentului nerezolvat a fost întâlnită și la mamele pacientelor [8].

Atașamentul nerezolvat (traumă au abuz nerezolvate) este conceput ca un analog pentru patternul de atașament dezorganizat al copilului [10]. Acest pattern se poate dezvolta nu numai via unor traume precum: separarea datorată adopției, nașterea prematură, sau traume fizice, ci și prin experiențe subtile și traumatiche de lipsă de armonizare maternă [10].

La indivizii cu atașament nerezolvat, există multiple modele interne de atașament, segregate, care sunt ținute complet în afara conștientizării, modele create ca forme extreme de apărare ca răspuns la condiții severe percepute ca amenințări la adresa atașamentului [13]. Aceasta determină ca individul să pastreze o fațadă timp în care evită disconfortul asociat conflictului [13]. Costul unei asemenea forme de apărare este riscul readucerii la suprafață și perturbarea gândirii și comportamentului în situații de activare a atașamentului [13].

În ceea ce privește percepția pacienților, cu privire la proprii părinți, unele studii evidențiază o percepție negativă a îngrijirii părintești, ea neoferind un suport emoțional suficient în raport cu nevoile personale și nefiind orientată către stimularea autonomiei [6]. Alte studii evidențiază, în mod paradoxal, o idealizare a părinților, mamele fiind percepute ca foarte bune facilitatoare de independență [8].

Deși rolul patern nu a fost atât de mult investigat, se pare că atât neglijența cât și supraprotecția, sunt asociate cu un risc mai mare de tulburări ale dispoziției, nemulțumire corporală, obiceiuri alimentare mai nesănătoase, inclusiv de tip restrictiv, decât în cazul unui atașament patern binefăcător [6]. Tot în legătură cu figura paternă, la cazurile de Anorexie Nervoasă întâlnite în terapie, V. Marinov găsește un tată deficient, fie printr-o prezență uneori resimțită ca fiind excesivă, deoarece, în prima etapă a vieții copilului, tatăl a fost mai prezent fizic și mental decât mama, fie deoarece tatăl este departe, absent, slab, iar mama dominatoare, omniprezentă [12]. În toate cazurile tatăl este deficient [12]. De asemenea, Marinov evidențiază faptul că una din caracteristicile privirii parentale este plasarea mai curând în registrul autoconservării decât în cel al afectului, asigurarea îngrijirilor corporale, preocuparea pentru sănătatea copilului, pentru performanțele lui intelectuale [12].

„Am avut grijă să nu-i lipsească nimic” (din punct de vedere material) [12].

ATAȘAMENTUL ASPECTE TRANSGENERAȚIONALE

Clinicienii și cercetătorii au asociat dificultatea mamelor de a se angrena în relație cu copiii lor cu propria lor deprivare din trecut, dar și cu dificultățile lor relaționale din prezent [11]. Mary Main a descoperit un grad ridicat de corelație între modul în care mama descrie relația pe care a avut-o în copilărie cu părinții ei și tiparul de atașament pe care copilul îl prezintă în relația cu ea [4]. Ward et al (2001) evidențiază o transmitere transgenerațională a atașamentului; multe mame de anorexice dezvăluie pierderi nerezolvate, traume și un stil de atașament întocmai ca ficele lor [6].

Având în vedere faptul că stilul de parentaj este deseori transmis de la o generație la alta, studiul efectuat de Chatoor și colegii (2000) a examinat atașamentul mamelor față de proprii părinți, autorii demonstrând că mai multe mame din cadrul grupul de copii cu Anorexie Infantilă au prezentat patternuri de atașament nesigure față de proprii părinți, raportat la mamele din cadrul grupului de copii cu stil alimentar capricios, sau față de grupul control. În plus, atașamentul nesigur la mamă a fost asociat cu intensitatea conflictului dintre mamă și copil în timpul alimentației [11]. Totuși, trebuie reținut că nu toate mamele copiilor anorexici demonstrează atașament nesigur [11].

O trauma nerezolvată la mama poate duce la o capacitate deficitară de a răspunde sensibil copilului ei și astfel poate să contribuie la transmisia transgenerațională a traumei [6].

În majoritatea cazurilor, intervine confruntarea cu problematica doliului, doliul pacienților sau, și mai frecvent, doliul părinților anorexici [12]. Mama sau tatăl a suferit pierderea unuia din părinți cu puțin timp înainte de nașterea fiicei, părinții au pierdut un copil in utero, sau încă mic cu puțin timp înainte de nașterea fiicei, cuplul aștepta nașterea unui copil de alt sex, cele 2 ramuri ale familiei sunt percepute ca fiind incompatibile, o relație incestuală sau incestuoasă cu tatăl atenuază o relație cu o mamă rece și deprimată [12].

În aceste situații, copilul care este “prost primit”, despre care vorbește Ferenczi, are tendința de a exprima o slabă agresivitate față de obiectul extern și dezvoltă mult mai repede o subinvestire a propriilor funcții vitale [12].

FUNDAMENTAREA NEUROIMAGISTICĂ A ATAȘAMENTULUI

Neuroimaging modernă, alături de teoria atașamentului, au fost aplicate împreună, pentru a aduce un nou insight în patogeneza tulburărilor comportamentului alimentar [14].

Studii recente în anorexie dezvăluie o reducere semnificativă a materiei albe per global, reducere focală și în volum a materiei cenușii: în cerebel, hipotalamus, nucleul caudat și zonele frontale, parietale și temporale, de asemenea, lărgirea ventriculilor [14]. Este posibil ca zonele atrofici din Anorexia Nervoasă să fie hipofuncționale anterior debutului bolii datorită alterării funcțiilor atașamentului și a gestionării furiei inerente acestei patologii [14].

Debutul tulburărilor alimentare în adolescență, când maturarea creierului este incompletă, implică o mare vulnerabilitate pentru alterări pe termen lung și scurt datorită malnutriției [14]. Anumite arii cerebrale cum ar fi talamusul, mezencefalul, lobul paracentral, complexul hipocamp-amigdală și cortexul anterior cingulat, sunt în mod particular afectate de efectele malnutriției din Anorexia Nervoasă [14].

Puține studii au investigat corelațiile neurologice ale atașamentului folosind Rezonanță Magnetică Funcțională [14]. Unele indică o posibilă rețea de zone corticale și subcorticale, implicate în sistemul de atașament incluzând amigdala, talamusul și cortexul frontal [14]. De asemenea, în timpul administrării Scalei de Atașament a Adultului, în unele studii s-a evidențiat, la participanții cu atașament nerezolvat, o activare crescută la nivelul amigdalei și hipocampului [13] componente fundamentale ale sistemului limbic. În unele studii a fost, de asemenea, observată o corelație între nivelele de activitate din cadrul amigdalei și nesiguranța în atașament [14]. În studiul lui Cicereale și colaboratorii, diverse subscale ale scalei de atașament se corelează cu volumul materiei cenușii în diverse zone ale creierului [14]. O pasivitate mai mare a fost corelată cu volume mai mici de materie cenușie în ariile meziale, cum ar fi precuneus, care sunt corelate cu memoria autobiografică și procesele auto-referențiale [14].

Datorită corelațiilor eminamente structurale cu atașamentul, influențele parentingului pot produce alterări specifice asupra trofismului creierului care pot reprezenta rana originală de unde psihopatologia alimentară se dezvoltă [14]. Experiența iubirii pare

să aibe un rol protectiv cu efecte pozitive asupra trofismului creierului în timp ce furia are rol în producerea atrofiilor în materia cenușie a unor diferite arii [14]. Iubirea maternă este corelată pozitiv cu o rețea de circuite neuronale ce se suprapune cu cele legate de Coerența Minții și Coerența Transcrierii (considerate în sistemul de codare al scalei de atașament a adultului ca fiind cei mai fideli indicatori ai stării mentale cu privire la atașament), în timp ce furia a fost corelată negativ cu părți ale aceleiași rețele [14].

Aceste alterări ale circuitelor neuronale pot sugera că terapia ar putea viza și o stimulare directă a zonelor disfuncționale ale creierului prin aplicarea tehnicilor precum Stimulare Magnetică Transcraniană Specifică, sau Stimulare Profundă a Creierului [14].

IMPORTANȚA ATAȘAMENTULUI ÎN CADRUL TERAPEUTIC AL ANOREXIEI

Deși securitatea în atașament și mentalizarea nu sunt întotdeauna în mod direct și specific corelate cu severitatea simptomelor comportamentului alimentar, un nivel mai ridicat al mentalizării pare să accelereze efectul pozitiv al tratamentului psihoterapeutic al tulburării de alimentație, precum și al simptomelor comorbide [2].

Educația cu privire la o alimentație corectă poate fi mai puțin relevantă pentru dezvoltarea creierului pe cât poate fi promovarea unui parentaj iubitor care să hrănească emoțional și afectiv pacientul [14].

Reactivarea circuitelor legate de atașament se poate realiza prin experiențe emoționale corective precum psihoterapia individuală, terapia familială sau alte abordări ale familiei (precum consilierea) [14]. Această reactivare într-un cadru securizant, cu posibilitatea de corecție, poate conduce la îmbunătățirea siguranței atașamentului care, deși nu este legată de reducerea tulburării alimentației în sine, poate contribui la funcționarea interpersonală a pacientului și la calitatea vieții [2].

Articulațiile curente între atașament și circuitele neuronale menționate mai sus sugerează necesitatea unei reflectări asupra intervențiilor preventive posibile în cadrul tulburărilor de alimentație [14]. Totodată, aceste alterări ale circuitelor neuronale sugerează că terapia ar putea viza și o stimulare directă a zonelor disfuncționale ale creierului prin aplicarea tehnicilor precum Stimulare Magnetică Transcraniană Specifică, sau Stimulare Profundă a Creierului [14].

CONCLUZII

Tulburările comportamentului alimentar sunt tulburări psihiatrice complexe, reprezentând o intersecție între suferința minții și suferința corpului, putând fi considerate prototipul bolilor psihosomatice [14].

Paradigma actuală în studiul tulburărilor comportamentului alimentar consideră, pe lângă caracteristicile cognitiv-comportamentale și aspecte legate de reglajul afectiv, conceptul de sine și mentalizarea, aspecte strâns legate de atașament.

Cu toate că perturbările atașamentului nu sunt specifice pentru tulburările comportamentului alimentar, nesiguranța în atașament este un factor de risc bine stabilit pentru aceste patologii, implicat pentru Anorexia Nervoașă. Disfuncționalitatea atașamentului poate contribui la abilități reflexive scăzute, dificultăți de reglare emoțională, sau chiar la o capacitate mai slabă de a recunoaște senzațiile de foame respectiv de sațietate, factori de risc bine cunoscuți în dezvoltarea tulburărilor comportamentului alimentar.

În ceea ce privește tipul specific de atașament întâlnit în Anorexia Nervoașă, studiile evidențiază rezultate diverse acestea putând fi explicate și de comorbiditățile asociate, ex. personalitatea. Au fost

demonstrate incidențe ridicate atât pentru atașamentul anxios (variind gradul de ambivalență sau evitare) cât și pentru cel nerezolvat. Studiile evidențiază și o transmitere transgenerațională a atașamentului existând un grad ridicat de corelație între modul în care mama descrie relația pe care a avut-o în copilărie cu părinții ei și tiparul de atașament pe care copilul îl prezintă în relația cu ea.

Funcția atașamentului este fundamentată pe plan organic în substrat neurobiologic, Rezonanța Magnetică Funcțională indicând o posibilă rețea de zone corticale și subcorticale, implicate în sistemul de atașament [14], diverse studii demonstrând corelații între tipul de atașament și activitatea la nivelul unor astfel de zone, sau între diversele subscale ale atașamentului și volumul materiei cenușii în aceste zone.

Aceste aspecte sugerează că terapia ar putea viza deopotrivă reactivarea-corecția legăturilor de atașament cât și o posibilă stimulare directă a zonelor disfuncționale ale creierului prin diverse tehnici, contribuind alături de metodele terapeutice consacrate la o abordare holistică a patologiei, la ameliorarea relațiilor interpersonale și la o creștere a calității vieții.

*

**

INTRODUCTION

Starting from the 'Strange Situation' Procedure, developed by Ainsworth et al. in the 1970s to observe the relationship of attachment between mother and child, the attachment acquires a very important place in the study of the psychology of the toddler, but not only; it is currently one of the most important frameworks for understanding affect regulation and human relations [1].

Attachment offers the opportunity to develop social intelligence, or the ability to perceive / understand oneself and others in mental terms, defined as mentalization [2]. This capacity 'the mental process by which an individual implicitly and explicitly interprets the actions of oneself and others as meaningful on the basis of intentional mental states such as personal desires, needs, feelings, beliefs and reasons' is deemed crucial for the development of the child into an autonomous adult who can socially function. Mentalization develops into a secure

attachment relationship and in turn strengthens the attachment bond [2].

With regard to eating disorders, prominent models tend to focus on cognitive and behavioral characteristics, disregarding aspects related to affect regulation, interpersonal style, self-concept and mentalization, aspects that are conceptualized within the attachment theory [3].

By virtue of the above, this paper proposes the following:

OBJECTIVES

- To prove the importance of attachment in the determinism of eating disorders, more specifically in the case of Anorexia Nervosa;
- To highlight the neurobiological basis of attachment disorders in Anorexia Nervosa;
- To highlight the trans-generational aspect of attachment and the importance of this aspect in working with the families of anorexic patients;

- To prove the importance of attachment in the therapeutic work of Anorexia Nervosa and implicitly its influence in the evolution of the disease.

MATERIAL AND METHODS

We have carried out, in order to achieve the above objectives, a review of the online literature available on sites such as PubMed, Medscape, etc., but also of several books and a thesis on the subject of attachment, respectively of eating disorders: Bowlby J., *A Secure Base: Clinical Applications of Attachment Theory*; Marinov V. - *Anorexia a Strange Violence*; Chatoor I. - *Diagnosis and treatment of eating disorders in infants toddlers and young children*; Kuipers GS- *Attachment and Mentalization in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa*.

THEORETICAL FRAMEWORK

1. CHILD ATTACHMENT: CONCEPT, CLASSIFICATION, ASSESSMENT INSTRUMENTS

Attachment is a fundamental form of behavior having its own internal motivation, distinctive from that of nurturing or sexual motivation, and being equally important for survival [4]. The biological function assigned to it is that of protection. It is developed during the first months of life and has the effect of keeping the child more or less close to the maternal figure, thus increasing the chances of survival during the vulnerable period of childhood [4]. From a psychological point of view, this behavioral system provides a secure affective basis necessary for the overall development of the individual [4].

Attachment behavior is any form of behavior that causes a person to reach, or stay close to another individual identified as being more capable of adapting to the environment [4]. While attachment behavior may differ depending on the circumstances from one individual to another, however, a stable attachment, or attachment bond, concerns only few people [4]. If a child does not have such a clear differentiation, he or she is likely to have a serious disorder [4]. Starting from the 'Strange Situation' experiment, 3 main patterns of child attachment were identified, first presented by Ainsworth et al. in 1971:

- **Secure Attachment:** The individual trusts his or her parent (or parental figure) to be available, responsive and help if faced with adverse or frightening

situations. Given this guarantee, he or she bravely explores the environment. This pattern of attachment is supported by a parent who is immediately available, perceives the child's signals and/or responds with affection when he/she seeks protection and/or relief;

- **Anxious-Ambivalent Attachment:** In this case the individual does not have the certainty that the parent will be available or responsive, or that will help if requested. Due to this uncertainty, the individual is constantly prone to separation anxiety, tends to become anxious and expresses anxiety about exploring the environment. This pattern is supported by a parent who is sometimes available and helps, but sometimes not; It is also supported by repeated separations and threats of abandonment used as a means of control;

- **Anxious-Avoidant Attachment:** In this case the individual does not trust that if he/she seeks protection he/she will be answered and helped, on the contrary he/she expects to be categorically refused. If an individual presents this type of attachment to a high degree, he/she tries to live his/her life without the love and support of others [4].

Reactions of disorientation and/or disorganization of children were also observed in the study 'Strange Situation' [4], which were later interpreted as a disorganized / disoriented variant of attachment, and which was later added to the classification by Main and Solomon (1990) [5]

The stability of the pattern, when observed, cannot be attributed to the innate temperament of the child, as has sometimes been said. However, as the child grows, the pattern gradually becomes a characteristic of the child himself/herself, this means that he/she tends to impose it upon new relationships [4].

The 'Strange Situation' procedure assesses attachment for children aged between 1 and 4 years old. Preschool Attachment Assessment is a change in PSS for children who have the ability to speak, walk and open doors [5].

For children aged 5-7 years old, the Manchester Narrative Assessment of Child Attachment can be used- which involves 4 different puppet scenarios, containing attachment topics, the narrative of which is continued freely by the child [5].

For children between 7 and 15 years old, either semi-structured interviews- such as the Child Attachment Interview, or projective methods- such as the School-age Assessment of Attachment, are used [5].

2. ADULT ATTACHMENT: CONCEPT, CLASSIFICATION, ASSESSMENT INSTRUMENTS

Adult attachment occurs as a result of the entire attachment history. Thus, from this perspective, attachment traits can be changed by later life events and experiences with various other significant others [6].

Attachment classification for adolescents and adults refers to mental representations, or so-called Internal working models of attachment, while attachment classification for children refers to the current parent-child relationship [2]. Moreover, unlike the classification of child attachment, which is strictly categorical, in adults the attachment system was developed conceptually, around two dimensions / axes: Avoidance and anxiety.

Avoidance reflects the degree to which the individual feels comfortable with closeness and emotional intimacy in relationships [7]. Avoidant people strive to create and maintain independence, control and autonomy in their relationships because they believe that seeking psychological / emotional proximity to romantic partners is either not possible or undesirable [7]. These beliefs motivate avoidant people to employ distancing / deactivating coping strategies to promote independence / autonomy [7].

The second dimension - anxiety - assesses the degree to which the individual worries about being underappreciated or abandoned by their romantic partners [7]. Highly anxious individuals are heavily investing in their relationships, and they yearn to get closer to their romantic partners to feel more secure. Anxious individuals harbor a low self-esteem and are concerned about the loss of their romantic partners, remaining vigilant to signs of their partners pulling away from them. Accordingly, these individuals tend to use emotion-focused / hyper-activating coping strategies when distressed, which sustain or even escalate these concerns and keep the attachment system chronically activated [7].

AAI - Adult Attachment Interview and AAP - Adult Attachment Projective Picture System are 2 narrative interviews that can be used in assessing attachment of adolescents over 15 years old and adults [8]. AAI designates 5 attachment patterns - secure, dismissing, preoccupied, unresolved, and cannot-classify [10]. The PAA identifies the 4 standard types of adult attachment patterns - safe,

dismissing, preoccupied, and a disorganized one-called unresolved [10].

Within AAI, subjects are asked to describe current and childhood experiences related to their caregivers and to recall events specifically related to attachment [8]. Individuals with secure attachment are able to reflect and integrate negative experiences with their caregivers and their assessment of attachment experiences is coherent [8]. In contrast, insecure-dismissing individuals tend to idealize or devalue their attachment experiences by deactivation of attachment distress [8]. Insecure-preoccupied individuals are enmeshed with their caregivers and they show anger and low autonomy in their narrative evaluation [8]. Finally, those with unresolved attachment category show a breakdown of defensive and coping strategies in their speech about traumatic experiences such as loss or abuse [8].

AAP is a measurement of affect based on the analysis of narrative responses to a set of drawings, related to attachment, or scenes that suggest solitude, illness, separation, death, and potential abuse [8]. Secure attachment individuals demonstrate the ability to think about attachment related distress, and also describe mutual enjoyment in their relationships to others [8]. Those with insecure-dismissing attachment are characterized by the predominance of deactivating defensive processes that emphasize distance in relationships [8]. The speech of insecure-preoccupied individuals includes material that obstructs and confuses attachment relationships; They unclearly reproduce various personal experiences [8]. Unresolved attachment individuals are not able to contain and reorganize narratives that include danger, helplessness, isolation, failed protection [8]. They become overwhelmed with attachment fears that cannot be reorganized into narration [8].

ATTACHMENT IN ANOREXIA NERVOSA

Although attachment disorders are not specific to eating behavior disorders, occurring in various psychopathologies [9], attachment insecurity is a well-established risk factor for these pathologies in general, and more specifically for anorexia [10], the prevalence of insecure attachment in eating disorders is estimated between 70 and 100%; Moreover, the severity of symptoms may be correlated with the degree of insecure attachment [6].

Regarding the attachment of children with Infantile Anorexia Nervosa (according to the diagnostic criteria DR:0-3R), these toddlers exhibit a higher rate of insecure attachment relationships than healthy eaters, although the majority of anorexic children (60%) have shown secure attachment patterns [11]. However, the significant correlation between the severity of malnutrition and the degree of attachment insecurity indicates that an insecure toddler-mother relationship is associated with a more severe expression of Infantile Anorexia. Furthermore, Infantile Anorexia Nervosa occurs during the separation and individuation period, when children are involved in intense struggles with their mothers for autonomy and control, especially during feeding, but sometimes also during play; Due to the vicious circle that is created between the child who seems to have a poor hunger drive, is too distracted, overexcited, to feed and the mother who distracts the child's attention through various methods to be able to feed him/her, the child does not learn to regulate eating internally, which becomes completely dependent on the child's interactions with the caregiver [11]. The patterns of interaction between mother and child, characterized by less dyadic reciprocity, high dyadic conflict, struggle for control and distractions during feedings [11], maintain the vicious circle and, therefore, the pathology.

Attachment dysfunction, along with a poor parent-child connection, may contribute to poor reflexive abilities, difficulties in emotional adjustment, even a lower ability to recognize hunger and satiety [6]. The 'psychic equivalent' mode of experiencing reality implies that psychic inner states are not experienced distinctly by the sensory-motor experiences, or bodily sensations, such as hunger [2].

Alexithymia, another concept often highlighted in patients with Anorexia Nervosa, which refers to difficulties in identifying, labeling, describing, processing and regulating bodily sensations, emotions and affections, causes major frustrations in interpersonal conflicts, issues that lead to maladaptive emotional adjustment strategies, including the actual symptoms of the disease [6].

Regarding the specific type of attachment found in Anorexia Nervosa, studies show different results, which can be explained by associated comorbidities, e.g. personality [6]. In restricting type anorexia, compulsive, perfectionistic personality traits and

avoidant personality disorder can be observed, while purgative anorexia can result from high impulsivity and borderline organization [6]. Some studies describe rather an anxious attachment in anorexic patients, with a varying degree of ambivalence or avoidance [6], others highlight a high incidence of unresolved attachment [8]. Interestingly, the predominance of unresolved attachment was also found in the mothers of patients [8].

Unresolved attachment (trauma or unresolved abuse) is designed as an analogue to the child's disorganized attachment pattern [10]. This pattern can develop not only via traumas such as separation due to adoption, premature birth, or physical trauma, but also through subtle and traumatic experiences of lack of maternal adjustment [10].

In individuals with unresolved attachment, there are multiple segregated internal attachment patterns that are kept completely out of awareness, patterns created as extreme forms of defense in response to severe conditions perceived as threats to attachment [13]. This causes the individual to maintain a facade while avoiding the discomfort associated with the conflict [13]. The cost of such a form of defense is the risk of reviving, but also disturbances in thinking and behavior in situations of attachment activation [13].

Regarding the perception of patients of their own parents, some studies show a negative perception of parental care, as it does not offer sufficient emotional support in relation to their personal needs and is not oriented towards stimulating autonomy [6]. Other studies show, paradoxically, an idealization of parents, mothers being perceived as very good facilitators of independence [8].

Although the paternal role has not been investigated that much, it seems that both negligence and overprotection are associated with a higher risk of mood disorders, bodily dissatisfaction, healthier eating habits, including restrictive eating, than in the case of paternal benefactor attachment [6]. In relation to the paternal figure, for the cases of Anorexia Nervosa encountered in therapy, V. Marinov finds a father who is deficient, either by a presence sometimes felt as excessive, because, in the first stage of the child's life, the father was more physically and mentally present than the mother, either because the father is away, absent, weak, and the mother dominant, omnipresent [12]. In all cases, the father is deficient [12]. Marinov also

points out that one of the characteristics of parental gaze is it being placed rather in the self-preservation register rather than in the affective register, ensuring body care, concern for the health of the child, for his/her intellectual performances [12]. „I took care he/she has everything he/she needs” (from a material point of view) [12].

TRANSGENERATIONAL ASPECTS IN ATTACHMENT

Clinicians and researchers have associated mothers' difficulty in engaging with their children, with their own deprivation in the past, but also with their present relational difficulties [11]. Mary Main has found a high degree of correlation between how the mother describes the relationship that she had in her childhood with her parents and the attachment pattern that the child shows in the relationship with her [4]. Ward et al (2001) highlight a trans-generational transmission of attachment; Many anorexic mothers reveal unresolved loss, trauma and attachment style just like their daughters [6].

Given that parenting style is often passed down from generation to generation, the study by Chatoor and colleagues (2000) reviewed mothers' attachment to their parents, the authors showing that more mothers in the group of children with Infantile Anorexia showed patterns of insecure attachment to their parents, compared to mothers in the group with picky eating style, or to the control group. In addition, insecure attachment to the mother was associated with the intensity of conflict between mother and child during feeding [11]. However, it should be noted that not all mothers of anorexic children show insecure attachment [11].

Unresolved trauma in the case of the mother may lead to impaired responsiveness to his/her child and thus may contribute to the trans-generational transmission of the trauma [6].

In most cases, dealing with the problems of bereavement occurs; bereavement of patients or, more frequently, of the parents of anorexic patients [12]. The mother or father suffered the loss of one of the parents shortly before the birth of the daughter, the parents lost a child in utero, or still young before the birth of the daughter, the couple was expecting the birth of another child, the 2 branches of the family are perceived as incompatible, an incestual or incestuous relationship

with the father attenuates a relationship with a cold and depressed mother [12].

In these situations, the child who is 'badly received', whom Ferenczi speaks about, tends to express a diminished aggression towards the external object and develops much easier a sub-investment of his/her vital functions [12].

THE NEUROIMAGING GROUNDING OF ATTACHMENT

Modern neuroimaging, together with attachment theory, have been applied together to bring new insights into the pathogenesis of eating disorders [14].

Recent studies in anorexia reveal a significant reduction of white matter, per global, focal and volume reduction of gray matter in: the cerebellum, hypothalamus, caudate nucleus and frontal, parietal and temporal areas, as well as an enlargement of the ventricles [14]. Atrophic areas in Anorexia Nervosa may be hypofunctional prior to the onset of the disease due to the impairment of attachment functions and of anger management inherent in this disease [14].

The onset of eating disorders in adolescence, when brain maturation is incomplete, implies a high vulnerability for long-term and short-term alterations due to malnutrition [14]. Certain brain areas such as the thalamus, midbrain, paracentral lobe, the hippocampus- amygdala complex, and anterior cingulate cortex are particularly affected by the effects of malnutrition in Anorexia Nervosa [14].

Few studies have investigated the neurological correlates of attachment using Functional Magnetic Resonance [14]. Some indicate a possible network of cortical and subcortical areas, involved in the attachment system including the amygdala, thalamus and frontal cortex [14]. During the administration of the Adult Attachment Scale, in some studies it has been shown that participants with unresolved attachment exhibit an increased activation in the amygdala and hippocampus [13], which are fundamental components of the limbic system. Also, correlations between the activity levels within the amygdala and attachment insecurity have been observed in some studies [14]. In a study by Cicereale et al., various subscales of the attachment scale correlate with the volume of gray matter in different areas of the brain [14]. Higher passivity was correlated with lower volumes of gray matter in the mesial areas, such as precuneus, which are correlated

with autobiographical memory and self-referential processes [14].

Due to the eminently structural correlations of the attachment, parenting influences may produce specific alterations on brain trophism that may represent the original wound from which eating psychopathology develops [14]. The experience of love seems to play a protective role with positive effects on brain trophism while anger plays a role in producing atrophy in the gray matter of different areas [14]. Maternal love is positively correlated with a network of neural circuits that overlap to those related to the Coherence of Mind and Coherence of the Transcript (considered in the AAI coding system as the most accurate indicator of the state of mind with respect to attachment), while anger was negatively correlated with parts of the same network [14].

These alterations of the neural circuits may suggest that therapy may also target direct stimulation of brain dysfunctional areas by applying techniques such as Specific Transcranial Magnetic Stimulation, or Deep Brain Stimulation [14].

THE IMPORTANCE OF ATTACHMENT IN THE THERAPEUTIC FRAMEWORK OF ANOREXIA

Although attachment security and mentalization are not always directly and specifically correlated with the severity of eating behavior symptoms, a higher level of mentalization seems to accelerate the positive effect of psychotherapeutic treatment of the eating disorder as well as of the comorbid symptoms [2].

Education about proper nutrition may be of lesser relevance for brain development than the promotion of the emotional and affective nurture of a loving parenting [14].

Reactivation of attachment circuits can be achieved through corrective emotional experiences such as individual psychotherapy, family therapy or other family approaches (such as counseling) [14]. This reactivation in a secure environment, with the possibility of correction, can lead to the improvement of the attachment security which, although not related to the reduction of the feeding disorder itself, might contribute to patients' interpersonal functioning and quality of life [2].

The current joints between the attachment and the neural circuits mentioned above suggest the need for reflection on the possible preventive interventions

on eating disorders [14]. At the same time, these alterations of the neural circuits suggest that therapy may also target direct stimulation of brain dysfunctional areas by applying techniques such as Specific Transcranial Magnetic Stimulation, or Deep Brain Stimulation [14].

CONCLUSIONS

Eating disorders are complex psychiatric disorders, representing an intersection between the suffering of the mind and the suffering of the body, and can be considered the prototype of psychosomatic diseases [14].

The current paradigm in the study of eating disorders consider, in addition to the cognitive-behavioral characteristics, aspects related to affective regulation, the concept of self and mentalization, aspects closely related to attachment.

Although attachment disorders are not specific to eating disorders, attachment insecurity is a well-established risk factor for these pathologies, implicitly for Anorexia Nervosa. Attachment dysfunctionality may contribute to poor reflexive abilities, difficulties in emotional regulation, or even a poorer ability to recognize hunger and satiety, well-known risk factors for the development of eating disorders.

Regarding the specific type of attachment found in Anorexia Nervosa, studies show different results, which can be explained by associated comorbidities, e.g. personality. High incidences have been demonstrated both for anxious attachment (with varying degree of ambivalence or avoidance) and for the unresolved attachment. Studies also show a trans-generational transmission of attachment, with a high degree of correlation between how the mother describes the relationship she had in her childhood with her parents and the attachment pattern that the child presents in the relationship with her.

The function of attachment is biologically grounded in neurobiological substrates, Functional Magnetic Resonance indicating a possible network of cortical and sub-cortical areas, involved in the attachment system [14], correlations between the attachment type and the activity in different such areas, or between different subscales of the attachment and the gray matter volume in these areas being proven in different studies.

These aspects suggest that the therapy could target both the reactivation-correction of attachment

connections as well as a possible direct stimulation of the dysfunctional areas of the brain by various techniques, contributing alongside the already

established therapeutic methods to a holistic approach to the pathology, to the improvement of interpersonal relationships and to an increased quality of life.

BIBLIOGRAFIE / REFERENCES:

1. Amianto F, Neuroimaging and Attachment in Eating Disorders: Parental love Nurtues the Brain. *Acta Psychopatologica* 2016; 2(1):1.
2. Kuipers G., Attachment and mentalization in anorexia nervosa and bulimia nervosa. s.l.: Ridderprint BV, 2018.
3. Tasca G.A., Attachment and eating disorders: a research update. *Curr Opin Psychol* 2019; 25:59-64.
4. Bowlby J., O baza de siguranță: aplicații clinice ale teoriei atașamentului. București: Editura Trei, 2011, 17-215.
5. NICE guideline[26], Children's attachment: attachment in children and young people who are adopted from care, in care or at high risk of going into care. London: National Institute for Mental Health (UK) 2015.
6. Szalai T.M., Review of attachment interventions in eating disorders: Implications for psychotherapy. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2019; 20(1): 78-102.
7. Simpson J.A., Adult Attachment, Stress and Romantic Relationships. *Curr Opin Psychol* 2018; 13:19-24.
8. Gander M., Sevecke K., Buchheim A., Eating disorders in adolescence: attachment issues from a developmental perspective. *Front Psychol* 2015; 6:1136.
9. Kuipers G., Bekker M., Attachment, Mentalization and Eating Disorders: A review of studies using the Adult Attachment Interview. *Current Psychiatry Reviews*, 2012, 8(4): 326-336.
10. Develchio E. et al., Anorexia and attachment: dysregulated defense and pathological mourning. *Front Psychol* 2014.
11. Chatoor I., Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants toddlers and young children. Washington, DC.: ZERO TO THREE, 2009.
12. Marinov V., Anorexia o stranie violență. București: Editura Trei, 2011, 16-190.
13. Webster L., et all. The association of Unresolved Attachment Status and Cognitive Processes in Maltreated Adolescents. *Child abuse Review*, 2009, Jan;18(1): 6-23.
14. Amianto F, Neuroimaging and Attachment in Eating Disorders: Parental love Nurtues the Brain. *Acta Psychopatologica*, 2016; 2(1):1.

Al XX-lea Congres SNPCAR și a 42-a Conferință Națională de Neurologie-Psihatrie și Profesioni Asociați Copii și Adolescenți cu participare internațională



Participare/ Registration Fees		Profesie / Speciality	Până la/ Until 31.05.2019	Între/ Between 31.05 - 31.07 2019	După/ After 01.08.2019
CONGRES / CONGRESS	MEMBRI / MEMBERS	MEDICI PRIMARI / SPECIALIȘTI / PRIMARY / SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	400 RON 300 RON	500 RON 350 RON	600 RON 400 RON
	NEMEMBRI / NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI / PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE / RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	500 RON 350 RON	550 RON 400 RON	650 RON 450 RON
CURS PRECONGRES / PRECONGRESS COURSE	MEMBRI/ MEMBERS	MEDICI PRIMARI / SPECIALIȘTI / PRIMARY / SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE / RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	100 RON 50 RON	125 RON 65 RON	150 RON 75 RON
	NEMEMBRI/ NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI / PRIMARY / SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE / RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	125 RON 75 RON	175 RON 85 RON	225 RON 100 RON
Persoana Însoțitoare / Accompanying Person			300 RON	350 RON	400 RON

Taxa de participare se face în subcontul **SNPCAR de Congres și Precongres:**

RO12 BACX 0000 0030 0862 0001 deschis la **Unicredit Bank Timișoara,**
CUI: 11922278, Cluj-Napoca, Str. Victor Babeș, Nr. 43, Jud. Cluj.

Nu se admit plăți în cont prin mandat poștal.

Pentru cei care doresc să plătească taxele de participare prin agenții / firme și solicită factură, plățile se fac în contul **România Travel Plus:**

RO 10124944 / RO 58 INGB 0001 0001 3596 8954.

The participation fee shall be paid in the **RSCANP Congress and Pre-Congress** subaccount: **RO12 BACX 0000 0030 0862 0001**, opened at **Unicredit Bank Timișoara, CUI: 11922278, Cluj-Napoca, 43 Victor Babes, Cluj County.**

Payments by post al order are not accepted.

Anyone who wants to pay their participation fee through agencies / companies and need an invoice shall make the payment in the **Romania Travel Plus** account:

RO 10124944/ RO58 INGB 0001 0001 3596 8954.

Băile-Felix, România
18 - 21 Septembrie 2019
www.snpcar.ro

Posturologia – disciplină medicală pluridisciplinară

Posturology - multidisciplinary medical discipline

Ligia Robănescu¹, Cristina Bojan²

REZUMAT

Posturologia studiază procesele biomecanice și neurofiziologice care permit elaborarea și menținerea activă a diferitelor segmente corporale. Este o metodă pluridisciplinară.

Patologia posturală survine când centrii integratori ai sistemului nervos central nu reușesc să realizeze o sinteză a informațiilor obținute de către receptori. Sindromul deficienței posturale (SDP) se traduce printr-o simptomatologie foarte variată: tulburări musculo-scheletice, tulburări cognitive și de percepție, perturbări ale schemei motorii.

Practica posturologiei necesită cunoștințe din două domenii: neurofiziologie și biomecanică.

Înainte de a studia postura unui copil sau adolescent este necesară cunoașterea reflexelor arhaice și dezvoltarea psihomotorie a acestuia.

Cuvinte cheie: posturologia, control postural, dezvoltare psihomotorie, reabilitare

SUMMARY

Posturology studies the biomechanical and neurophysiological processes that allow the elaboration and active maintenance of different body segments. It is a multidisciplinary method.

Postural pathology occurs when the centres integrating the central nervous system fail to achieve a synthesis of the information obtained by the receptors. Postural deficiency syndrome (PDS) translates into a very varied symptomatology: musculoskeletal disorders, cognitive and perceptual disorders, disruptions of the motor scheme.

The practice of posturology requires knowledge in two fields: neurophysiology and biomechanics.

Before studying the posture of a child or adolescent, it is necessary to know the patient's archaic reflexes and her/his psychomotor development.

Keywords: posturology, postural control, psychomotor development, rehabilitation

De la naștere până la sfârșitul adolescenței, achiziția și maturizarea sistemului postural, implică aspecte de diagnostic și terapeutice specifice.

Sistemul postural și locomotor al copilului devine funcțional când circuitele neuronale implicate în realizarea tonusului muscular vor fi mature.

Maturația acestor circuite se efectuează proximo-distal, deci etapele de dezvoltare posturo-motorii vor fi [1]:

- Realizarea controlului capului
- Postura șezând
- Mersul în patru labe
- Mersul independent

Pentru controlul postural, copilul utilizează informații neurosenzoriale cefalice (vizuale, vestibulare), cele din sfera bucală (degluțiție, ventilație) și informații de suport (podal, proprioceptiv, articular și cutanat).

Posturologia copilului este o abordare pluridisciplinară care intervine într-un număr

apreciabil de tulburări ale dezvoltării psihomotorii și posturale.

Ce este specific în posturologia copilului ?

1. Copilăria și adolescența reprezintă perioada achiziției și maturării sistemului postural în timpul căruia copilul este sensibil la tulburările interne sau externe.

2. Tratamentul postural al copilului și adolescentului diferă de al adultului. El trebuie să respecte ierarhia specifică fiecărui stadiu ontogenic al maturației posturale [2]. Patologia posturală survine când centrii integratori ai sistemului nervos central nu pot realiza o sinteză a informațiilor primite de la diverși receptori.

Sindromul de deficiență posturală (SDP) are o simptomatologie foarte variată:

- a) Tulburări musculo-scheletice (cefalee, cervicalgia, lombalgii, hernii discale, artroze, repetate leziuni ale sportivilor);

¹ Medic primar, Centrul de recuperare "Ina Therapy", București

² Kinetoterapeut Spitalul Al. Obregia, Clinica de neurologie pediatrică

Adresa de corespondență:

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

¹ MD Recovery Center "Ina Therapy", Bucharest

² Kinet. Al Obregia Hospital, Pediatric Neurology Clinic, Bucharest

Corresponding Author:

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

- b) Tulburări perceptivă și cognitive (vertij, dezechilibrări, tulburări ale localizării spațiale, tulburări de învățare, atenție și concentrare);
- c) Tulburări ale schemei motorii (dispraxie, tulburări ale controlului și poziționării corpului în spațiu).

Specificul SDP la copil:

- Un nou născut poate prezenta o disfuncție a receptorilor neurosenzoriali în legătură cu un torticolis sau plagiocefalie. Urmarea este o lipsă de integrare armonioasă a informațiilor senzoriale exteroceptive sau proprioceptive. Astfel, postura antigravitară, mersul în patru labe sau mersul din ortostatism pot fi alterate.
- SDP este uneori remarcat într-un stadiu tardiv de dezvoltare al copilului, în timpul școlarizării, când apar tulburări perceptivă și proprioceptive (dislexie, tulburări de atenție și concentrare, neîndemănare sau căderi repetate).
- La adolescent se descriu forme musculo-scheletice, tulburări ortodontice, de ventilație sau de învățare.

În posturologie, metodă pluridisciplinară pot interveni: medicul de reabilitare, kinetoterapeutul, oftalmologul, pedologul, stomatologul, ORL-istul, ortofonistul, neurologul, chirurgul, radiologul, psihologul, pediaterul etc.

Pentru abordarea posturală a copilului și adolescentului sunt necesare cunoștințe de bază: reflexele arhaice și dezvoltarea psihomotorie.

REFLEXELE ARHAICE trebuie bine cunoscute de către kinetoterapeut, mai ales privind vârsta la care ele trebuie să dispară: reflexul de supt, mersul automat, Moro, grasping, reflexele tonice simetrice și asimetrice ale gâtului. Aceste reflexe joacă un rol esențial în realizarea schemelor motorii. Neintegrarea lor contribuie la dificultăți în activitățile fizice, emoționale, cognitive.

DEZVOLTAREA PSIHOMOTORIE A COPILULUI: nou-născutul are o motricitate spontană anarhică, difuză, cu hipertonie model flexie a membrelor și trunchiului. Dezvoltarea tonusului și posturii ne informează asupra maturității neurologice ale sugarului [3].

Noul născut va putea stabili capul în funcție de deplasarea reală a corpului, dar și datorită sistemului vizual [4].

La 2 luni se poate observa diferența de postură între nevăzători și ceilalți [5].

În cursul diferitelor stadii ontologice, schema corporală se bazează pe informațiile senzoriale în interacțiune cu mediul fizic și social [6].

Tonusul muscular al noului născut se va aprecia în funcție de: manevra fularului, măsurarea unghiului popliteu.

La naștere motricitatea depinde de sistemul cortico-spinal, a cărui maturizare este descendentă.

Pentru motricitatea globală, achizițiile motorii depind de controlul tonusului axial care va permite: controlul capului la 3 luni, postura "în șezând" la 7 luni, ortostatismul cu sprijin la 10-12 luni, mers între 12-15 luni, urcă scara cu alternanță la 30 de luni, menține sprijinul unipodal 5 secunde la 4 ani, mers de-a lungul unei linii la 6 ani.

Pentru motricitatea fină (după dispariția reflexului grasping), sugarul dezvoltă prehensiunea de contact aproximativ la 4 luni, iar cea voluntară spre 5 luni.

Studiile relevă că 4-10% dintre copiii școlarizați prezintă tulburări de dezvoltare psihomotorie (în absența unui deficit motor, senzitiv sau senzorial sau a leziunilor cerebrale) și necesită program de reabilitare [7].

Optimizarea dezvoltării motorii se maturizează spre 18-19 ani.

Bourgeois, a demonstrat că procesul de control al echilibrului este imatur la 7 ani, începe să se dezvolte spre 14 ani și se perfecționează la 18 ani [7].

Assaiante (1995 și 2010) a identificat diferitele stadii ontogenetice care corespund perioadelor de schimbare a strategiei posturale la copil și adolescent [8,9].

CONSECINȚELE STADIULUI ONTOGENETIC I (0-14 luni)

- Orice afectare a controlului cefalic va avea repercusiuni majore asupra dezvoltării posturale și psihomotorii.
- Orice restricție a jocului liber articular al joncțiunilor cranio-cervicale, cervico-dorsale (plagiocefalie, torticolis) are consecințe majore asupra dezvoltării psihomotorii.
- Achiziția mersului în 4 labe necesită o bună mobilitate a joncțiunilor cranio-cervicale și cervico-dorsale [2].
- Dezvoltarea posturală în acest stadiu este descendentă, cefalo-caudală.

CONSECINȚELE STADIULUI ONTOGENIC II (14 luni-6ani)

- În acest stadiu are loc achiziția mersului, care prezintă progresiv o diminuare a bazei de susținere.
- Organizarea posturală fiind ascendentă la aceasta vârstă (caudo-cefalică), există deseori tulburări ale mersului.
- Existența unei mobilități fără restricție a zonei de tranziție dorso-lombară și lombo-sacrată care funcționează ca o roată de scripete între trunchi și membrele inferioare.
- Orice restricție a jocului articular în zona dorso-lombară și lombo-sacrată au consecințe asupra dezvoltării posturale [2].

PERIOADA DE TRANZIȚIE STADIUL III (6-7 ani)

- Copilul reorganizează controlul echilibrului postural cefalo-caudal.
- Trece de la modul de funcționare în bloc "cap-trunchi", la un mod disociat [10].
- În această perioadă de tranziție copilul pierde parțial și tranzitoriu controlul vederii periferice în favoarea controlului vestibular, deci evoluează strategii de echilibru.
- În cazul copilului patologic (cu dispraxie, dislexie, tulburări de mers), perioada de tranziție este întârziată.

From birth to the end of adolescence, the acquisition and maturation of the postural system involve specific diagnostic and therapeutic aspects. The child's postural and locomotor system becomes functional when the neural circuits involved in achieving the muscle tone are mature.

The maturation of these circuits is performed proximal-distally, so the postural-motor development stages will be [1]:

- Performing head control,
- Sitting posture,
- Walking on four limbs,
- Independent walking.

For postural control, the child uses cephalic (visual, vestibular) neurosensory information, that

CONSECINȚELE STADIULUI ONTOGENIC IV (8-18-19 ani)

- Se constată o neglijență tranzitorie a informațiilor proprioceptive.
- Control mai performant al gradului de libertate a articulațiilor cervicale (deci organizare descendentă a controlului echilibrului).
- Creștere a contribuțiilor vizuale [11].
- Orice afectare, mai ales a receptorilor vizuali sau mandibulari, vor influența dezvoltarea posturală și psihomotorie.

CONSECINȚELE STADIULUI ONTOGENIC V (peste 19 ani)

- Adultul sănătos se bazează aproximativ 70% pe informații proprioceptive, 10% pe vedere și 20% pe informațiile vestibulare.
- Există o disociere completă „cap-trunchi”, control selectiv al gradelor de libertate la nivelul rahisului cervical.
- Informațiile proprioceptive sunt suficiente pentru orientarea verticală a adultului [2,12].

CONCLUZIE

Orice perturbare a receptorilor cefalici sau de suport în unul din stadiile ontogenetice are repercusiuni majore asupra dezvoltării posturale și psihomotorii ale copilului, cu adoptare la vârsta adultă a unei strategii posturale inadaptate, asociate unor comorbidități.

*

**

in the buccal sphere (deglutition, ventilation) and support information (podal, proprioceptive, articular and cutaneous).

Child posturology is a multidisciplinary approach that intervenes in a significant number of disorders concerning psychomotor and postural development.

What are the specific aspects in child posturology?

1. Childhood and adolescence is the period of acquisition and maturation of the postural system during which the child is sensitive to internal or external disorders.

2. Postural treatment of the child and adolescent differs from that of the adult. It must adhere to the specific hierarchy of each ontogenetic stages of

postural maturation [2]. Postural pathology occurs when the centres integrating the central nervous system cannot synthesize the information received from the various receptors.

Postural deficiency syndrome (P.D.S.) has a very multifarious symptomatology:

- a) Musculoskeletal disorders (headache, cervicgia, lumbar pains, disc herniation, arthroses, repeated injuries of athletes);
- b) Perceptual and cognitive disorders (dizziness, imbalances, disorders of spatial location, disorders concerning learning, attention and concentration);
- c) Disorders of the motor scheme (dyspraxia, disorders of control and positioning of the body in space).

P.D.S. specific to the child:

- A newborn may have neurosensory receptor dysfunction related to torticollis or plagiocephaly. The consequence is a lack of harmonious integration of exteroceptive or proprioceptive sensory information. Thus, the anti-gravity posture, walking in four limbs or walking in orthostatism can be altered.
- Occasionally, P.D.S. occurs at a later stage of the child's development, during schooling, when perceptual and proprioceptive disorders (dyslexia, attention and concentration disorders, lack of skill or repeated falls) occur.
- In adolescents, musculoskeletal forms, orthodontic, ventilatory or learning disorders may be described.

In posturology, a multidisciplinary method, the following specialists can intervene: the rehabilitation doctor, the kinetotherapist, the ophthalmologist, the pedologist, the dentist, the otorhinolaryngologist, the orthophonist, the neurologist, the surgeon, the radiologist, the psychologist, the paediatrician, etc.

For the postural approach of the child and adolescent, basic knowledge on archaic reflexes and psychomotor development is necessary.

ARCHAIC REFLEXES should be well known by the kinetotherapist, especially regarding the age at which they must disappear: sucking reflex, automatic walking, Moro, grasping, symmetrical and asymmetrical tonic reflexes of the neck. These reflexes play an essential role in the realization of the

motor schemes. Their non-integration contributes to difficulties in physical, emotional, cognitive activities.

PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF THE CHILD: the newborn has a spontaneous anarchic, diffuse motricity, with hypertonia flexion model of the limbs and the trunk. The development of tone and posture informs us about the neurological maturation of the infant [3].

The new born will be able to stabilize the head according to the actual movement of the body, but also due to the visual system [4].

At 2 months the difference in posture between the blind and the others can be observed [5].

During the different ontological stages, the body scheme is based on sensory information in interaction with the physical and social environment [6].

The muscular tone of the newborn will be apprehended depending on: the scarf manoeuvre, the measurement of the popliteal angle.

At birth, motricity depends on the corticospinal system, whose maturation is descending.

For the overall motricity, the motor acquisitions depend on the control of the axial tone that will allow the following: control of the head at 3 months, "sitting" posture at 7 months, orthostatism with support at 10-12 months, walking between 12-15 months, climbing the stairs with alternation at 30 months, maintaining the unipodal support for 5 seconds at 4 years, and walking along a line at 6 years.

For fine motor skills (after the grasping reflex disappears), the infant develops the contact prehension at about 4 months and the voluntary one towards 5 months.

Studies show that 4-10% of school-age children have psychomotor developmental disorders (in the absence of a motor, sensitive or sensory impairment or of brain injuries) and require a rehabilitation program [7].

The optimization of the motor development matures towards 18-19 years of age.

Bourgeois has shown that the balance control process is immature at 7 years, it begins to develop at 14 years and is perfected at 18 [7].

Assaiante (1995 and 2010) identified the different ontogenetic stages that correspond to the periods of change in postural strategy in children and adolescents [8,9].

CONSEQUENCES OF ONTOGENETIC STAGE I (0-14 months)

- Any impairment of cephalic control will have major repercussions on postural and psychomotor development.
- Any restriction of the free articular movement of the cranio-cervical, cervico-dorsal junctions (plagiocephaly, torticollis) has major consequences on the postural and psychomotor development.
- The acquisition of walking on 4 limbs requires good mobility of cranio-cervical and cervico-dorsal junctions [2].
- Postural development at this stage is descending, cephalo-caudal.

THE CONSEQUENCES OF THE ONTOGENETIC STAGE II (14 months-6 years)

- At this stage, the acquisition of walking takes place, which gradually presents a diminution of the support base.
- The postural organization being ascending at this age (caudal cephalic), there are often walking disorders.
- There is unrestricted mobility of the dorsolumbar and lumbosacral transition areas that acts as a pulley wheel between the trunk and the lower limbs.
- Any restriction of joint play in the dorsolumbar and lumbosacral areas has consequences on postural development [2].

TRANSITION PERIOD STAGE III (6-7 years)

- The child reorganizes the control of the cephalo-caudal postural balance.
- S/he switches from the “head-trunk” block mode of operation to a dissociated mode [10].
- During this transitional period, the child partially

and transiently loses control of peripheral vision in favour of vestibular control, thus balance strategies develop.

- In the case of the pathological child (with dyspraxia, dyslexia, gait disorders), the transition period is delayed.

CONSEQUENCES OF THE ONTOGENETIC STAGE IV (8-18-19 years)

- Transient neglect of proprioceptive information is noted.
- More efficient control of the degree of freedom of the cervical joints (i.e. descending organization of balance control).
- Increased visual contributions [11]
- Any impairment, especially of the visual or mandibular receptors, will influence postural and psychomotor development.

THE CONSEQUENCES OF THE ONTOGENETIC STAGE V (over 19 years)

- Approximately, the healthy adult relies on proprioceptive information (70%), 10% on sight and 20% on vestibular information.
- There is a complete “head-trunk” dissociation, selective control of the degrees of freedom in the cervical spine.
- Proprioceptive information is sufficient for the vertical orientation of the adult [2,12].

CONCLUSION

Any disturbance of the cephalic or supportive receptors in one of the ontogenetic stages has major repercussions on the postural and psychomotor development of the child, with the adoption in adulthood of an inappropriate postural strategy, associated with co-morbidities.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Assainte C, Amblard B. Peripheral vision and age- related differences in dynamic balance. *Human Movement Science* vol nr. 5, pp 533-548 - 1992.
2. Assainte C, Amblard B. Ontogenesis of head stabilization in space during locomotion in children : influence of visual cues. *Exp Brain Res*, 1993, 93: 499 – 515.
3. Assainte C, Amblard B. An ontogenetic model of sensorimotor organisation of balance control in humans. *Hum Mov Sci* 1995 ;14 : 13-43.
4. Assainte C, Chabrol B. Developmental and locomotor disorders in children. *Rev neuro* 2010: 166 - 149-57.

5. Assainte C, Action et representation de l'action : construction du schéma corporel au cours de l'enfance et de l'adolescence. Congrès Posturopole de Posturologie de l'enfant et de l'adolescent. Lyon 2016.
6. Bougeois P. Evolution de la posture de l'enfant et de l'adolescent de 8 à 21 ans. Sport et cognition in Posturologie clinique ; Dysfonctions motrices et cognitives. (sous la coordination de B. Weber et P. Villeneuve.) Ed. Masson (21-35). 2007.
7. Bullinger A, Mellier D. Influence de la cécité congénitale sur les conduites sensori-motrices chez l'enfant. Cahiers de Psychologie cognitive. European Bulletin of Cognitive Psychology. 8. 2. 191 – 203, 1988
8. Bullinger A. Le développement sensorio – moteur de l'enfant et ses avatars. Ed. Eres. 2004.
9. Gesell A. Maturation on infant behaviour patterns. Psychol Rev 1929 : 36, 307 – 19.
10. Jouen F, Lepeq J.C. La sensibilité au flux optique chez le nouveau – né. Psychologie Française 1989 ; 34 (1) pp. 13-18.
11. Jover M. Perspectives actuelles sur le développement du tonus et de la posture. In J. Riviere (Ed). Le développement psychomoteur du jeune enfant, idées et approches actuelles (pp. 17 -52) Marseille: Solal 2000.
12. Roncesvalles M.N., Schmitz C , Zedka M, Assainte C , Woolacot M. From egocentric to exocentric spatial orientation, development of posture control in bimanual and trunk inclination tasks. J Mot Behav 2005, Sep 37 (5) 404 – 16.
13. Vallier G. Traite de posturologie clinique et thérapeutique. Edition Posturopole, 1^{eme} Edition 2012.
14. Vallier G. Traite de posturologie clinique et thérapeutique. Ed. Posturopole 2^{eme} Edition 2014, 196 pages.
15. Vallier G. Traite de posturologie de l'enfant et de l'adolescent. Ed. Posturopole, ed. 2018, 295 pages.

Caracteristicile clinice ale sindromul Guillain-Barré la copii

Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in children

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Nadejda Lupuşor¹, Corina Grîu¹, Stela Racoviţă^{1,4}, Ludmila Cuzneţ^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Vladimir Egorov², Cornelia Calcîi^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

Rezumat: Poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) sau sindromul Guillain-Barré (GBS) reprezintă o patologie imun-mediata, fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale paraliziei flasce la copii și o urgență pediatrică majoră, cu o incidență anuală globală de 1-2/100.000, în mediu 1,4/100.000 cazuri pe an. Vârstele cele mai afectate printre copiii cu GBS sunt cele cuprinse între 1 și 5 ani. Simptomatologia clinică se instalează în decursul a 7 - 14 zile după o infecție suportată anterior. Deseori, pe lângă paralizile membrilor, se implică în proces și nervii cranieni, ceea ce determină o evoluție severă a bolii. Mai mult, în 40% din cazuri se poate asocia paralizia mușchilor respiratorii și, în 20% - disautonomia, ce agravează prognosticul. Caracteristicile clinice ale GBS sunt variate în funcție de țară, posibil, datorită diversității geografice și diferențelor rasiale. Vizând aceste rezultate, am considerat necesar să efectuăm un studiu retrospectiv al copiilor cu GBS înregistrați în RM. **Scopul studiului:** studierea particularităților clinico-paraclinice la copiii cu GBS internați în clinica de neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), Chișinău, Republica Moldova. **Material și metode:** au fost evaluate fișele medicale ale 30 copii (băieți - 18, fete - 12), cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, internați pe perioada ianuarie 2009 - decembrie 2018 în Clinica de Neurologie din IMSP IMC RM, care au prezentat pareze periferice (s-au respectat criteriile de includere în diagnosticul GBS). Toți pacienții au beneficiat de examen clinic general și neurologic, teste biochimice, bacteriologice, virusologice și imunologice, puncție lombară cu examenul lichidului cefalorahidian (LCR), examen neurofiziologic (EMG) și neuroimagic (RMN cerebrală și medulară, la necesitate). **Rezultate:** Majoritatea copiilor (27) au fost confirmați cu antecedente de boală cu 1 - 3 săptămâni înainte de instalarea manifestărilor neurologice propriu zise: 14 (46,7%) copii - boală respiratorie acută, 10 (33,3%) - manifestări gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale sau diaree, 3 (10%) - stare febrilă neexplicată, 2 (6,7%) - au fost imunizați, 1 (3,3%) copil - traumatism. Unul dintre cele mai frecvente simptome, care a precedat alte semne neurologice precum paralizile, a fost durerea. Dintre cei 30 copii cu GBS, 26 (86,7%) s-au prezentat cu durere, anterior neuropatiei. La fel, la debutul bolii s-au întâlnit și alte simptome, cum sunt cele autonome. Examenul LCR a relevat o disociere albumino-citologică în 84% din cazuri, examenul EMG: viteza de conducere nervoasă încetinită, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută (100%). Pacienții studiați au fost confirmați cu următoarele forme clinice ale GBS: polineuropatie inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) - 26 (86,6%) cazuri; sindromul Miller-Fisher (cu triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie) - 2 (6,7%); neuropatie axonală motor-sensorială acută - 2 (6,7%) cazuri. Diagnosticul a fost stabilit în 11 (36,7%) cazuri la debutul bolii, în 13 (43,3%) - la 2-3 zile de la debut, în 6 (20%) cazuri - peste 7-10 zile. Boala a evoluat cu dereglări motorii cu grad variat de severitate: ușor - 10 (33,3%) cazuri, moderat - 11 (36,7%), sever - 9 (30%) cazuri. Într-un caz copilul a decedat. **Concluzii:** Diagnosticul GBS este dificil, simptomele clinice fiind variabile, iar cauzele multiple, deseori infecțioase. GBS asociază simptome clinico-funcționale caracteristice. În faza timpurie diagnosticarea deseori se bazează pe istoricul bolii și rezultatele examenului clinic: slăbiciune progresivă în membre cu areflexie. Efectuarea investigațiilor imunologice, neurofiziologice extinse, neuroimagistice, etc. sunt decisive pentru confirmarea diagnosticului. Limitările testelor auxiliare în faza incipientă nu exclud importanța tratamentului prompt al GBS.

Cuvinte cheie: sindromul Guillain-Barré - SGB, polineuropatie inflamatorie acută demielinizantă (PIAD)

SUMMARY

Summary: Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) or Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated pathology, being one of the most common causes of flaccid paralysis in children and a major pediatric emergency, with an overall annual incidence of 1 - 2/100000, in average 1.4/100000 cases per year. GBS is most common among children from 1 to 5 years old. Clinical symptomatology is develops within 7 - 14 days after a previously infection. Often, in addition to limb paralysis, the cranian nerves are involved in the process, which causes a severe progression of the disease. Moreover, in 40% of cases the paralysis of the respiratory muscles can be associated and, in 20% of causes also the disautonomy, which aggravates the outcome. The clinical features of GBS are varied depending on the country, possibly due to geographical diversity and racial differences. Keeping in mind above facts, it is necessary to carry out a retrospective study of children with GBS registered in the Republic of Moldova (RM). **Aim of the study:** Carrying out research of clinical and paraclinical features in children with GBS admitted in the Department of Neurology of the Institute of Mother and Child

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova,

³ Centrul Național de Epileptologie

⁴ Repromed Health Center, Chișinău, Republic of Moldova, Chișinău, Republica Moldova

¹ State University of Medicine and Pharmaceutics „Nicolae Testemitanu”

² Municipal Scientific and Practical Institute Mother and Child, Republic of Moldova

³ National Centre of Epileptology

⁴ Repromed Health Center, Chsinau, Republic of Moldova

Adresa de corespondență:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

Corresponding Author:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

(ND IMC), Chisinau, Republic of Moldova. **Materials and methods:** the medical records of 30 children (from which 18 were boys and 12 were girls) were evaluated, aged from 3 to 15 years, admitted to the ND IMC in a period from January 2009 to December 2018, which presented peripheral paresis, i. e., criteria for the diagnosis of GBS. All patients benefited from general and neurologic clinical examination, biochemical, bacteriological, virological and immunological tests, lumbar puncture with cerebrospinal fluid exam (CSF), as well as neurophysiological examination (electromyography, EMG) and cerebral imaging, i. e., cerebral and spinal MRI optionally. **Results:** In most children (27) 1 to 3 weeks before the onset of neurological manifestations of main pathology were confirmed antecedents, i. e., in 14 cases (46.7%) acute respiratory disease, in 10 cases (33.3%) gastrointestinal manifestations, including abdominal pain or diarrhea, in 3 cases (10%) unexplained febrile status, in 2 cases (6.7%) immunization, in one case (3.3%) trauma. One of the most common symptoms, which preceded other neurological signs such as paralysis, was pain. Of the 30 children with GBS, 26 (86.7%) had pain prior to neuropathy. Similarly, other symptoms, such as autonomous disorders, were encountered at the onset of the disease. The CSF exam revealed a albuminocytological dissociation in 84% of cases, the EMG exam revealed slowing of neural impulse conductance, increased distal latencies, low motor amplitude (100%). In patients studied were confirmed with the following clinical forms of GBS: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) in 26 cases (86.6%), Cases Miller-Fisher syndrome with clinical triad, i. e., ataxia, areflexia and ophthalmoplegia in 2 cases (6.7%), acute motor sensorial neuropathy in 2 cases (6.7%). The diagnosis was established in 11 cases (36.7%) at the onset of the disease, in 13 cases (43.3%) – at 2 to 3 days after diseases' onset, in 6 cases (20%) over 7 to 10 days. The disease evolved with varying severity of motor disorders, i. e., mild in 10 cases (33.3%), moderate in 11 cases (36.7%), and severe in 9 cases (30%). In one case a child died. **Conclusions:** Diagnosis of GBS is difficult, clinical symptoms being variable and multiple, and is often infectious by nature. GBS is associated with characteristic clinical functional symptoms. In the early phase the diagnosis is often based on the history of the disease and the results of the clinical exam, i. e., progressive weakness in the limbs with areflexia. At the early phase of the disease carrying out immunological and extensive neurophysiological as well as imaging etc. investigations are decisive for confirming the diagnosis. The limitations of auxiliary tests in the early phase do not exclude the importance of prompt treatment of GBS.

Keywords: Guillain-Barré syndrome (GBS), acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)

INTRODUCERE

Sindromul Guillain-Barré (GBS) reprezintă o polineuropatie acută imun-mediată, constituind una dintre cele mai frecvente cauze ale paraliziei flasce la copii [1]. Este una dintre urgențele majore pediatrie întâlnite în terapia intensivă [1, 2]. Incidența globală a GBS, variază în funcție de țară, fiind raportată ca 1-2 cazuri [1, 3] la 100.000 populație pe an, sau în mediu 1,4/100.000 pe an [4]. În țările UE se înregistrează sub 7.000 cazuri pe an și sub 100.000 cazuri, pe glob. La copii GBS afectează preferențial vârstele cuprinse între 1 și 5 ani [1]. Reacțiile inflamator-imune, determinate de răspunsul imun activat de celule T și B la anumiți agenți infecțioși, stau la baza acestui proces demielinizant, determinând o tulburare autoimună. De obicei, această stare apare după o infecție suportată anterior cu anumiți agenți infecțioși, cum sunt: *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirusul, Epstein-Barr virusul, *Mycoplasma pneumoniae*, virusul herpetic, etc. [1, 5, 6]. Sunt descrise și alte cauze care ar putea declanșa GBS, printre care: imunizarea, intervenția chirurgicală, trauma și transplantul de măduvă osoasă [1, 6]. Ca rezultat a diverselor cauze, apar anticorpii, ce provoacă diverse reacții încrucișate cu gangliozidele din mielină și alte componente ale fibrelor nervoase ale nervilor periferici, incluzând mielina sau axonii. Se formează autoanticorpi (antigangliozidici), îndreptați împotriva propriilor țesuturi (gangliozide). În consecință, se distruge mielina, se blochează mecanismele de conducere ale impulsului nervos, se dezvoltă paralizii flasce. Se

descriu mai multe forme clinice ale GBS, care sunt în relație directă cu celulele nervoase afectate [1, 7]. De obicei, simptomele clinice ale bolii apar în decurs de 7 - 14 zile după o infecție suportată anterior [7]. GBS la copiii este frecvent asociat cu o incidență mai mare a paraliziei nervilor cranieni, dezvoltându-se o formă de boală mai gravă decât la adulți. În plus, la copii, în 40% din cazuri se poate asocia paralizia mușchilor respiratorii și, în 20% – disautonomia, simptom similar cu cel la adulți, ce agravează prognosticul [8, 9]. În unul din studii se remarcă faptul că, caracteristicile clinice ale GBS în diferite țări ar putea fi distincte datorită diversității geografice și diferențelor rasiale [8]. Vizând aceste rezultate, am considerat necesar să efectuăm un studiu retrospectiv în RM, prin analiza caracteristicilor clinice ale pacienților pediatrici cu GBS.

SCOPUL STUDIULUI

Studierea particularităților clinico-paraclinice la copiii cu GBS internați în Clinica de Neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC), Chișinău, Republica Moldova.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost evaluate fișele pacienților internați pe perioada ianuarie 2009-decembrie 2018 în clinica neurologie a IMSP IMC RM. Au fost analizate simptomele clinice la 30 copii (băieți - 18, fete - 12), care au îndeplinit criteriile de includere ale diagnosticului GBS. Criterii de includere: mai puțin de 3 săptămâni între debutul simptomelor

și timpul de includere, vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani. Pacienții au fost repartizați în funcție de vârstă: 1/3 ani – 11 copii (36,7%); 4/5 ani – 10 (33,4%); 6/15 ani – 9 (30%) copii. Simptomele clinice au stat la baza GBS: progresia rapidă a slăbiciunilor sau a paraliziiilor în membre; pierderea progresivă a reflexelor osteotendinoase (ROT); examenul electrofiziologic (electromiografia - EMG) pozitiv pentru neuropatie (scăderea/blocarea vitezei de conducere pe nerv, sau răspunsuri scăzute ale valurilor F). Au fost studiate simptomele clinice predominante, cele negative: dureri neuropate (timpul când a debutat durerea, tipul și localizarea durerii), senzații de amorțeală, furnicăături sau înțepături, crampe musculare, fasciculații etc.; și cele pozitive: slăbiciuni în membre, dificultăți la mers, instabilitate statică și la mers. Printre grupul de copii care se prezentau cu durere s-au clasat și cei 11 de vârstă mică, între 1 și 3 ani, la care acest simptom se subînțelegea prin prezența la ei a simptomelor de agitație, țipete, plâns neîntrerupt, somn neliniștit. Simptomul durerii a fost înregistrat, la fel, la 9 din cei 10 copii de 4/5 ani și la 6 din 9 copiii mai mari. Istoricul unor infecții, vaccinări sau intervenții, totodată, și primele manifestări ale bolii, au fost importante pentru stabilirea diagnosticului. Toți pacienții au fost expuși unor testări clinico-paraclinice prin evaluări neurologice, biochimice, bacteriologice, virusologice și imunologice, puncție lombară cu examenul LCR, examenul neurofiziologic (EMG) și neuroimagistic la necesitate (RMN cerebrală sau medulară). Pentru aprecierea slăbiciunii musculare a fost utilizată scala MRC (cu gradare de la 5 la 0 puncte: (5) puncte – putere normală, (5-) – slăbiciune abia sesizabilă, (4+) – mișcare împotriva rezistenței puternice, (4) – mișcare activă împotriva rezistenței moderate, (4-) – mișcare împotriva rezistenței ușoare, (3) – mișcare activă contra gravitației, (2) – mișcare activă când gravitația este eliminată, (1) – tremur sau schiță de contracție și (0) puncte – lipsa contracțiilor), care ne-a ajutat la aprecierea forței grupelor de mușchi (mimici, flexorii și extensorii ai gâtului, membrelor superioare și celor inferioare). ROT au fost evaluate după scala National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), în felul următor: (0) puncte – răspuns reflex absent, (1) – diminuat comparativ cu cel obișnuit, apare de obicei numai după sustragerea atenției, (2) – mai mic decât cel obișnuit, (3) – înviorat, (4) – exacerbat, include clonusurile. Sensibilitatea

superficială și cea profundă a fost examinată conform tehnicilor tradiționale existente în neurologie doar la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani. Examenul LCR, care în cazul GBS ar indica proteinoză și celuloză după prima săptămână de simptome clinice, n-a fost sugestiv în toate cazurile. Cercetările electrofiziologice s-au efectuat prin examenul de stimulodectecție, completat cu potențiale evocate motorii și examenul electromiografic. Tratamentul medical pentru GBS a fost luat din dosarul medical al pacienților înscriși în studiu. Am analizat tipul și eficiența tratamentului administrat. Datele despre pacient au fost introduse într-un protocol de studiu, cu următorul conținut: date de pașport, antecedente personale și de boală, istoricul maladiei, statusul somatic și neurologic, rezultatele evaluării forței musculare (după scala Medical Research Council/MRC) și a examenelor de laborator efectuate, la fel și ale cercetărilor electrofiziologice și imagistice. Criteriile de excludere: stare de comă cu deficit de comunicare; alte infecții ale SNC; afecțiuni hepatice; insuficiență renală.

REZULTATE

Majoritatea copiilor (27) au fost confirmați cu antecedente de boală cu 1 - 3 săptămâni înainte de instalarea manifestărilor neurologice propriu zise: 14 (46,7%) copii – boală respiratorie acută, 10 (33,3%) – manifestări gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale sau diaree, 3 (10%) – stare febrilă neexplicată, 2 (6,7%) – au fost imunizați, 1 (3,3%) copil – traumatism. Astfel, 24 (80%) copii au avut debut post-infecțios, precedat de simptome ale căilor respiratorii (46,7%) și gastrointestinale (33,3%). La pacienții evaluați au fost confirmate următoarele infecții: CMV – 5 (16,7%), Epstein-Barr virus – 6 (20%), virusul herpes simplex – 3 (10%), Mycoplasma pneumoniae – 3 (10%), virusul varicelo-zosterian – 2 (6,7%), Campilobacter jejuni – 7 (23,3%), infecție neidentificată – 4 (13,3%).

Unul dintre cele mai frecvente simptome, care a precedat alte semne neurologice, a fost durerea. Dintre cei 30 copii cu GBS, 26 (86,7%) s-au prezentat cu durere, anterior neuropatiei. La 4 (15,4%) copii durerea a apărut cu 3 zile până la debutul altor simptome de boală, la 8 (30,8%) – cu 2 zile înainte, la 9 (34,6%) – cu o zi înainte, la ceilalți 5 (19,2%) – odată cu alte simptome. Deseori durerea s-a localizat de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în picioare.

Tabelul I - Simptomele înregistrate la copiii cu GBS

Simptome negative	Pacienți no, (%)	Simptome pozitive	Pacienți no, (%)
Dificultăți la mers	30 (100%)	Dureri severe de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în mâini și în picioare (noaptea)	26 (86,7%)
Mers imposibil	27 (90%)	Senzație de amorțeală, furnicături, înțepături, ace în membre	13 (43,3%)
Slăbiciuni în mușchii membrelor inferioare, apoi și în cele superioare	26 (86,7%)	Crampe musculare	8 (26,7%)
Slăbiciuni doar în mușchii membrelor superioare	2 (6,7%)	Fasciculații în mușchii membrelor	9 (30%)
Slăbiciuni în mușchii mimici	2 (6,7%)	Diplopie	1 (3,3%)
Dificultăți la respirație	5 (16,7%)	Mișcări involuntare în mușchii mâinilor – atetozice	2 (6,7%)
Disfonie, dizartrie, disfagie	2 (6,7%)	Tremor în membre	3 (10%)
Dereglări sfincteriene	2 (6,7%)	Instabilitate	19 (63,3%)
Tulburări oculomotorii și ptoză palpebrală	2 (6,7%)	Parestezii	16 (53,3%)

Posibil că, în cazurile când copiii nu relatau durerea, aceștia erau prea mici, pentru a se putea exprima referitor la astfel de simptome. Astfel, la copiii mici durerea s-a exprimat prin iritabilitate și plâns cu țipete stringente și dereglări de somn. La fel, la debutul bolii s-au întâlnit și alte simptome, cum sunt cele autonome (tensiunea arterială fluctuantă, tahiaritmie, bradiaritmie, hipsudorație, etc.), unele din simptome sunt descrise mai jos (tabelul I).

În majoritatea cazurilor descrise în literatură, la copii, evoluția maladiei este monofazică. Astfel de evoluție s-a înregistrat în majoritatea absolută a copiilor studiați (27 copii). Obișnuit, prima fază a GBS este cea de progresie a manifestărilor clinice cu durată de la câteva zile până la 4 săptămâni. Urmează faza de platou (4 – 8 săptămâni), apoi faza de ameliorare a manifestărilor clinice (de la 6 la 12 luni). La 3 (10%) din cazuri s-a determinat o evoluție recurentă a bolii, după 1-2 luni de ameliorare a simptomelor. Modificări patologice ale nervilor cranieni s-au înregistrat la 2 copii din cei evaluați, care prezentau semne de afectare a nervilor. Slăbiciunile în mușchii mimicii (forța musculară apreciată cu 1 și 4 puncte) au determinat afectarea nervului facial. La 2 copii a fost apreciată afectarea unilaterală a mușchilor mimici. La 2 – a fost înregistrat sindromul bulbar, exprimat prin disfonie, disfagie și disartrie și tulburări senzoriale, la 5 copii au fost depistate dificultăți de respirație, iar la 1 copil – abolirea reflexului faringian. De asemenea, la 1 copil s-a determinat ptoză palpebrală, iar la 1 – limitarea mișcărilor globilor oculari.

Motricitatea afectează cel mai frecvent la copilul cu GBS. Printre cele mai întâlnite simptome la cei 30 copii evaluați s-au înregistrat următoarele: slăbiciune

în membre la debutul bolii în majoritatea cazurilor (93,4%) și dereglări senzitive prin senzații de arsuri, de înțepături, senzație de rece în membre; dificultăți la mers și abolirea ROT (100%) cazuri, diminuarea tonusului muscular – 28 (93,4%), instabilitate în Proba Romberg (63,3%), etc. Majoritatea copiilor au manifestat o scădere semnificativă a forței musculare, conform scalei MRC, și diminuarea tonusului muscular (93,4%), absența sau diminuarea simetrică a ROT (96,7%). Mai mult, la toți copiii cu vârsta mai mare de 5 ani au fost apreciate unele tulburări ale sensibilității tactile, hipoestezii sub formă de “ciorapi” și “mănuși”. Copiii mai mici de această vârstă nu relatau aceste simptome, din motivul că nu le puteau reda. La 21 (70%) copii au fost apreciate dereglări vegetative, printre care, următoarele: tahicardie (46,7%), tensiune arterială fluctuantă (26,7%), tahiaritmie (23,3%), bradiaritmie (13,3%), hipsudorație (43,3%), tulburări sfincteriene – la 2 copii (6,7%).

După cum se vede din tabelul de mai sus, simptomele negative au fost depistate la majoritatea pacienților, iar cele pozitive doar la o parte din ei. Diagnosticul (GBS) a fost stabilit în 11 (36,7%) cazuri la debutul bolii, în 13 (43,3%) – la 2-3 zile de la debut, în 6 (20%) cazuri – peste 7-10 zile. Boala a evoluat cu dereglări motorii cu grad variat de severitate: ușor – 10 (33,3%) cazuri, moderat – 11 (36,7%), sever – 9 (30%) cazuri. Într-un caz copilul a decedat. Diagnosticul a fost confirmat prin PL cu examenul LCR (disociere albumino-citologică, în 84% din cazuri) și prin examenul EMG (încetinirea vitezei de conducere nervoasă, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută, în 100% cazuri).

Diagnosticul diferențial a fost efectuat cu următoarele patologii: encefalita, encefalomielita acută diseminată (EMAD), poliomielifita, tumori medulare, neuropatii iatrogene, intoxicații acute, etc. (tabel II).

Pacienții studiați au prezentat următoarele forme clinice ale GBS: PIAD – 26 (86,6%) cazuri; sindromul Miller-Fisher (cu triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie) – 2 (6,7%); neuropatie axonală motor-sensorială acută – 2 (6,7%) cazuri.

O parte din pacienți au primit tratament prin plasmafereză (PE: 4-5 x PE (2-2,5 litri la procedură) (76,7%), alții prin administrarea imunoglobulinei intravenos (IVIG: 0,4 g/kg - 5 zile (sau 1 g/kg pentru 2 zile), (23,3%). S-a constatat, evoluția bolii fără recidive cu ameliorare clinică totală și parțial-totală – 26 (86,7%) cazuri, recurența bolii după 1-2 luni de la ameliorarea simptomelor – 3 (10%), evoluție cu deces – 1 (3,3%) caz.

Tabelul II - Diagnosticul diferențial al PIAD cu alte patologii ce evoluează cu diverse tipuri de paralizii [7]

Simptome clinice	Denumirea patologiei						
	PIAD	EMAD	Poliomielifită	Encefalită	Tumori medulare	Neuropatii iatrogene	Intoxicații acute
Tipul paraliziei	Simetrică, distală, flască	Asimetrică flască	Acută, asimetrică, flască, localizare în zonele proximale	Asimetrică	Simetrică, distală, flască	Simetrică, afectează numai membrele	Simetrică
Tonusul muscular	Hipotonie generalizată	Hipotonie asimetrică	Tonus redus sau absent la membrul afectat	Hipertonie asimetrică	Hipotonie în membrele inferioare (MI)	Hipotonie generalizată	Hipotonie generalizată
Reflexele osteo-tendinoase	Total absente	Reduse/absente	Scăzute sau absente	Hiperactive asimetric	Hiperactive simetrice la MI	Scăzute spre absente	Scăzute simetrice
Sensibilitatea	Dureri musculare, fasciculații, hipoanestezii palmare și plantare	Păstrată	Dureri musculare severe, fără modificări ale sensibilității (cald-rece)	Păstrată	Dureri musculare, fasciculații în MI	Scăzută sau păstrată	Scăzută sau păstrată
Afectarea nervilor cranieni	Afectarea nervilor VII, IX, X, XI, XII	Da (+) / nu (-)	Numai în cazul implicării bulbului	(+) / (-)	(-)	(-)	(+) / (-)
LCR	Disociație albumino-citologică (la debutul bolii poate lipsi)	Aspect normal sau pleiocitoză ușoară	Inițial disociație cito-albuminoasă, apoi disociație albumino-citologică	Modificări nonspecific: pleiocitoză, proteinorahie ușor crescută	Lipsa LCR sau poate fi disociație albumino-citologică	Normal	Normal
EMG	Viteza de conducere nervoasă încetinită, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută	Normal	Anormal: lezați neuronii coarnelor anterioare spinale	Normal	Normal/ anormal fără valoare în diagnostic	Normal / anormală	Normal
RMN cerebral/medular	Aspect normal	Focare multiple difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale +/- modificări difuze intramedulare	Leziuni hiperintense în regimul T2-ponderat de cercetare în coarnele medulare anterioare	Evidențierea gradului de inflamare a creierului	Evidențierea unei formațiuni de volum la nivelul coloanei vertebrale	Fără modificări patologice	Fără modificări patologice

Caz clinic. Copil cu vârsta de 2,3 ani, internat în clinica de neurologie a IMSP IMC pentru următoarele acuze: plâns stringent cu țipete, iritabilitate, tulburări de somn, dureri acute în membrele superioare și cele inferioare, refuză să meargă, asimetrie facială, tulburări de echilibru și de convergență. **Istoricul bolii:** manifestările clinice au debutat cu 2 zile în urmă cu iritabilitate, dureri în membrele inferioare (plângea, refuza să meargă), apoi în cele superioare (nu dorea să apuce). **Simptomele clinice** s-au agravat progresiv timp de 1 zi, până la deficit motor și implicarea membrilor superioare. Cu 12 zile în urmă a prezentat o infecție respiratorie acută. **Anamneză:** a crescut un copil sănătos, fiind de la a II-a sarcină, a II-a naștere, care au decurs fiziologic. **Examenul neurologic:** asimetrie facială, tulburări de convergență, semne de afectare a nervului facial tip periferic pe dreapta, hipotonie axială pronunțată, ROT abolite, imposibilitatea de a merge și a-și menține ortostatismul. **Investigații:** LCR – disociație albumino-citologică, ENMG – dereglări de viteză și de conductibilitate a transmiterii impulsului nervos: prelungirea timpului de conducție al stimulului, semne de afectare motorie multiplă, RMN cerebrală – fără modificări patologice, teste serologice pentru *Borrelia burgdorferi* – negative, CMV – negative, EBV – pozitive. **Diagnosticul clinic:** Poliradiculoneuropatie inflamatorie acută demielinizantă, forma Miller-Fisher. **Tratamentul:** cure repetate de plasmafereză (10 cure). **Evoluția** – favorabilă, deficit motor de grad moderat la externare. Recuperare parțial-totală timp de 1 an.

DISCUȚII

În materialul prezentat am revizuit manifestările clinice la pacienți pediatrici cu GBS, care au fost internați pe parcurs de 10 ani în clinica neurologie a IMSP IMC din RM. Am constatat că GBS s-a întâlnit cu o frecvență crescută la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani (70%), cu predilecție la copii între 1 și 3 ani, iar băieții au fost mai afectați (60%) decât fetițele, cu raportul băieți/fetițe, B:F – 1,5:1. Aceste date corespund cu datele unor studii din literatura de specialitate [1, 8]. Cu toate acestea, unele studii în acest domeniu au raportat o rată mai mare al sindromului GBS la copiii cu vârsta sub 5 ani [1, 10, 11], în timp ce alții au raportat o rată mai mare la copiii cu vârstele între 5 și 10 ani [1, 12, 13]. Cauzele GBS sunt, cel mai des, determinate de *infecții virale*: Citomegalovirus (CMV) – 13%, Epstein Bar Virus (EBV) – 10%, Hepatita E – 5%, Virusul Zyka (rata nu se cunoaște),

infecția HIV, Varicela-zoster, rușea, gripa; *infecții bacteriene*: *Campylobacter jejuni* (32%), *Myoplasma pneumoniae* (5%), Maladia Lyme (rata nu se cunoaște); *alte evenimente*: imunizarea, chirurgie, anestezie epidurală, boala Hodgkin, trauma și transplantul de măduvă osoasă [1, 8, 11, 13, 14]. Cu toate acestea, sunt descrise asocieri între GBS și alte infecții, printre care se citează pneumococul [14], în unele cazuri infecția este nedeterminată [15], în alte cazuri, sunt descrise infecțiile parazitare [16]. Copiii vor prezenta una dintre aceste infecții, sau vor fi expuși unor dintre cauzele citate, după care se dezvoltă anticorpii antigangliozidici care declanșează GBS [1, 7, 11, 14, 15].

Datele obținute prin analiza cazurilor cu GBS pot fi explicate prin faptul că copiii de vârstă mică sunt mai vulnerabili și mai predispuși să facă diverse infecții respiratorii și gastrointestinale, care ulterior sunt responsabile de acest sindrom, implicându-se în patogeniza bolii, pe de o parte. Un al doilea aspect al problemei poate fi lămurit prin faptul că, copiii de vârstă mică au unele particularități de vârstă, determinate de imaturitatea structurilor nervoase și intensitatea crescută a proceselor de mielinizare, fapt ce contribuie la sensibilitatea mai crescută a mielinei către demielinizare, la acest grup de vârstă [12].

Întrebarea: „De ce băieții sunt mai des afectați decât fetițele?” este rezonabilă (raportul B:F = 1,5:1). Probabil că, răspunsul poate fi explicat prin faptul că la fetițe se produce un răspuns imun tipic pentru combaterea virusilor, însă, la băieți se eliberează mai multe substanțe proteice, numite anticorpi, care se implică în combaterea infecțiilor virale sau bacteriene. Aceste diferențe imunologice dintre sexe contribuie la declanșarea proceselor autoimune la bărbați, mai frecvent decât la femei. Răspunsul imun specific bărbaților este determinat de răspunsul limfocitelor TH2, care participă în producerea proteinelor din grupul IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 și accelerarea transformării factorului B. Totodată, unele studii încearcă să explice această diferență din punct de vedere al diferenței dintre genuri (implicând genetica), prin diferite tipuri de hormoni sexuali la femei (estrogeni și progesteron), comparativ cu cei la bărbați (testosteronul) [17]. Conform unor studii, GBS afectează mai frecvent băieții decât fetițele, acest raport constituind aproximativ 1,5 – 1,59:1 [1, 12, 13, 18]. În studiul realizat de noi raportul B:F a constituit – 1,5:1. O incidență sezonieră n-a fost urmărită în studiul întreprins de noi. Cu toate acestea, unii autori menționează o incidență mai mare a GBS

pediatric în timpul verii, în special în lunile iulie și august [8].

Printre simptomele clinice din cadrul GBS, cităm:

1. slăbiciunea musculară la nivelul membrelor inferioare, ducând la incapacitatea funcțională sau chiar la paralizie;

2. furnicăături, senzație de amorțeală și senzație de ace în picioare și în mâini;

3. dureri severe, de etiologie nervoasă, mai ales noaptea;

4. tulburări de respirație, în cazul în care slăbiciunea musculară sau paralizia afectează mușchii implicați în respirație;

5. afectarea mușchilor faciali, inclusiv cei implicați în vorbire, masticație sau deglutiție;

6. tulburări de vedere;

7. afectarea controlului intestinului sau vezicii urinare;

8. ritm cardiac anormal;

9. tensiune arterială anormală [1, 2, 3, 7, 8].

S-a constatat că durerea a fost mai frecventă la copii, la fel și disfuncția bulbară, iar severitatea bolii, cât și manifestările clinice la copii au fost comparabile cu

cele ale adulților. Cu toate acestea, disfuncția autonomă a fost semnificativ mai mare la copiii cu GBS, servind ca predictor pentru ventilația mecanică [8]. Cele mai frecvente manifestări clinice la pacienții cu GBS au fost slăbiciuni la nivelul membrelor inferioare, durerea neuropatică și abolirea reflexelor tendoanoase [1, 7, 8]. În literatură sunt descrise cazuri foarte severe ale GBS. Un astfel de caz, a fost raportat pentru prima dată, la un băiat de 13 ani cu o infecție pneumococică, care s-a prezentat cu hipoactivitate și incapacitatea de a-și simți propria greutate, a dezvoltat șoc septic cu sindromul de detresă respiratorie acută, fiind diagnosticat cu GBS [14]. De asemenea, un alt studiu accentuează importanța durerii iritabile de șold, care ar putea reprezenta plângerea inițială a unui GBS. Se menționează importanța recunoașterii unui astfel de simptom, semnificativ pentru GBS, chiar și atunci când toate rezultatele clinice și de laborator indică o afecțiune benignă, pentru a evita unele consecințe potențial catastrofale ale unor condiții mai severe [19].

Diagnosticul GBS poate fi stabilit în baza criteriilor elaborate de Asbury A.K. et al. în 1978, modificate în 1990 [20] (tab. III).

Tabelul III - Criteriile diagnostice ale Sindromului Guillain-Barré (SGB)

Nr. d/o	Manifestări clinice
	Manifestări obligatorii pentru stabilirea diagnosticului
1	Slăbiciuni progresive, pareze periferice, bilaterale, simetrice
2	Abolirea ROT
	Manifestări elocvente (de suport) pentru diagnostic
1	Cursul monofazic și timpul dintre debut-progresie 12 ore – 28 zile (până la 4 săptămâni)
2	Simetrie relativă a simptomelor și semnelor
3	Simptome și semne sensoriale ușor-moderat exprimate
4	Implicarea nervilor cranieni, cu predilecție la slăbiciune bifacială
5	Recuperare cu începere la 2-4 săptămâni după apogeul maladiei
6	Disfuncție vegetativă
7	Absența febrei în debutul maladiei
8	Nivelul proteinei în LCR, valori > / normale (la debut)
9	Numărul celulelor mononucleare în LCR <50 / μl
10	Concluziile EMG compatibile cu GBS
	Manifestări care induc dubii în diagnostic
1	Asimetrie evidentă, persistentă în membre
2	Disfuncție sfincteriană persistentă
3	Prezența tulburărilor sfincteriene la debut
4	Nivel de tulburare a sensibilității
5	Numărul celulelor mononucleare în LCR >50 / μl
6	Prezența leucocitelor polimorfonucleare în LCR
	Manifestări care exclud diagnosticul
1	Absența diagnosticului alternativ identificat pentru slăbiciuni
2	Diagnosticul unei neuropatii toxice, porfiriei, poliomielitei sau paraliziei isterice
3	Diferențe recente
3	Sindrom pur sensorial

(după Asbury & Cornblath, Ann Neurol 1990)

Pentru diagnosticarea GBS se va lua în considerare dacă copilul prezintă simptome pe ambele părți ale corpului, precum și rapiditatea apariției simptomelor (de obicei, debutul este brusc, distal, relativ simetric al paresteziilor, rapid urmat de slăbiciuni progresive în membre), la fel, dacă există abolirea sau pierderea reflexelor pe membrele inferioare și superioare. Progresia bolii este rapidă, sub 50% din cazuri ajungând la un minim clinic timp de 2 săptămâni și peste 90% – până la 4 săptămâni. Criteriile actuale de diagnostic includ până la 4 săptămâni de progresie până la minimul clinic. Aproximativ 80%-90% dintre pacienții cu GBS devin nonambulatori pe parcursul bolii [15].

Sunt descrise mai multe variante ale GBS, printre care [15]:

1. Poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă - PIAD (predominant motorie, bilaterală facială și faringeală, ocazional senzorială, și disfuncții autonome);

2. Neuropatia axonală motorie acută (doar neuropatie motorie);

3. Neuropatie axonală motor-senzorială acută (neuropatie motorie și senzorială);

4. Sindromul Miller Fisher (oftalmoplegie, ataxie, areflexie);

5. Pandisautonomia acută (neuropatie pură autonomă: afectate ambele sisteme simpatic și parasimpatic);

6. Sindromul Guillian Barre pur senzorial (Neuropatie pur senzorială);

7. Forma cervico-brahială-faringeală (slăbiciuni motorii predominant cu afectarea cervico-brahială și a mușchilor faringieni);

8. Bi-brahială (slăbiciuni motorii limitate la ambele membre superioare cu areflexie);

9. Varianta membrilor distale (slăbiciuni motorii limitate la mușchii distali a membrilor superioare și inferioare cu nici o implicare nervoasă senzorială și craniană);

10. Oculofaringeală (slăbiciuni motorii predominant cu afectare oculară și a mușchilor faringelui);

11. Varianta paraparetică (slăbiciuni motorii predominant se confruntă cu membrele inferioare);

12. Oftalmoplegia pură (slăbiciuni la mușchii oculari bilateral);

13. Paralizie facială bilaterală cu parestezie (slăbiciuni a mușchilor faciali bilateral cu parestezie);

14. Variant Ropper (paralizie bilaterală a nervului VI și VII);

15. Ataxie generalizată pură (ataxie simetrică în membre și axială);

16. Polineurita craniană (neuropatie craniană multiplă simetrică sau asimetrică).

Astfel, simptomele relaționează cu varianta clinică a bolii. Important, că examenul neurologic se caracterizează prin slăbiciuni distale și adesea proximale, relativ simetrice, uneoriacompaniate de disfuncții senzoriale (adesea normale în faza timpurie a bolii). În unele cazuri, la debut, pot fi prezente anomalii asimetrice ale mușchilor (**caz clinic**: un băiat de 5 ani a avut o slăbiciune și o durere extremă progresivă la membrul inferior cu 3 zile înainte de apariția paraliziei faciale periferice unilaterale și disfagiei. GBS confirmat prin disociere albumino-citologică în LCR) [21]. În alte cazuri, pot fi prezente disfuncții autonome exprimate prin dereglări respiratorii, tahicardie, aritmii, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, dismotilitate gastro-intestinală care pot prezenta pericol pentru viață. Incidența acestor complicații este cuprinsă între 27% și 55%, întâlnindu-se mai frecvent în forma demielinizantă decât în cea axonală [15, 22].

Diagnosticul GBS în faza timpurie poate fi dificil și deseori se bazează pe simptomele clinice incipiente: slăbiciunea progresivă la nivelul extremităților inferioare și superioare, de comun cu areflexia, care se instalează în decurs de 4 săptămâni. Trebuie să cunoaștem că, în faza incipientă a GBS, analiza LCR (proteinozahie – inițial la 50% din cazuri) și testarea EMG, pot fi normale. Din aceste considerente, pentru confirmarea diagnosticului, clinicianul trebuie să se bazeze pe istoricul bolii și rezultatele examenului clinic, deoarece proteinozahia va fi prezentă la 90%, doar la apogeul bolii. Tratatamentului prompt al GBS este de importanță majoră pentru salvarea pacientului [15, 21].

Deasemenea, pentru stabilirea GBS trebuie efectuate teste de diagnostic care includ: puncția lombară și EMG. Testul prin EMG, prin cercetarea următorilor parametri: latența motorului distal, viteza de conducere a nervului motor, răspunsul F, potențialul de acțiune al mușchilor, blocul de conducere și viteza de conducere a nervului, va arăta dacă funcția nervilor și a mușchilor este afectată. Autorii unui studiu menționează că anomaliile examenelor de conducere a nervilor în fazele timpurii ale bolii nu sunt bine exprimate și accentuează importanța descoperirii unor modificări neurofiziologice timpurii la pacienții cu GBS. Ei au vizualizat că, parametrii cei mai modifi cați

la debutul GBS au fost valurile F, iar proporția lor crește în relație directă cu numărul de zile după debut. Blocurile de conducere au fost observate preferențial în membrele superioare, în aproximativ o treime din cazuri [19]. Alți autori, care au cercetat aspectele EMG în GBS confirmă că, nervii motori au fost mai afectați decât cei senzoriali în stadiul incipient. Rata anormală a parametrilor EMG a fost mai frecvent observată în nervul ulnar și peroneal decât în cel median și tibial, de aceea se sugerează efectuarea unui examen neurofiziologic cât mai curând posibil la pacienții cu GBS suspecți, în special cu privire la inspecția multiplă a nervilor ulnari și peroneali [23, 24].

Sunt precizate *stegulețe roșii* care generează alte posibilități de diagnostic: febră la debut; disfuncție pulmonară severă cu slăbiciuni limitate la debut; semne senzoriale severe cu slăbiciuni limitate la debut; disfuncții vezicale sau intestinale persistente sau disfuncții vezicale sau intestinale la debut; nivelul senzorial afectat; slăbiciuni marcate persistente asimetrice; creșterea nivelului de celule mononucleare în LCR; prezența polimorfonuclearelor în LCR [15]. În astfel de cazuri trebuie excluse unele boli infecțioase cu afectarea SNC, printre care: HIV, infecția cu CMV, boala Lyme, sarcoidoza, etc., dar și alte boli noninfecțioase, cum este poliradiculoneuropatia carcinomatoasă sau limfomatoză. Una din patologii care necesită diferențiere cu GBS este deficiența de dehidrogenază acil-CoA (MADD), care a arătat o mare eterogenitate clinică cu GBS (pacienții au prezentat slăbiciuni acute în membre, areflexie și tulburări senzoriale, dar rezultatele electrofiziologice și ale LCR au fost insuficiente), reprezentând o provocare pentru acest diagnostic. Biopsia musculară efectuată la doi pacienți suspecți cu GBS a prezentat tulburări de stocare a lipidelor și mutații heterozigote de electroni flavoprotein-dehidrogenază (ETFDH), ceea ce a furnizat dovezi pentru diagnosticul MADD cu debut tardiv. Astfel, având în vedere diferențele semnificative ale regimului terapeutic și ale prognosticului, MADD ar trebui să fie inclus în diagnosticul diferențial al GBS [25]. Totodată, rezultatele imagistice prin RMN pot oferi un suport

esențial pentru diagnosticul diferențial al GBS cu alte patologii și pentru intervenția timpurie.

Un studiu retrospectiv a investigat predictorii prognosticului la pacienții cu GBS, prin evaluarea nivelurilor plasmatiche de sodiu, albumină și nivelul de proteine în LCR. S-a sugerat că scăderea nivelului de albumină și sodiu în plasmă și creșterea nivelului de proteine în LCR au indicat un prognostic scăzut la pacienții cu GBS. Nivelurile crescute de limfocite și ale proteinei C-reactive, la fel, au indicat un prognostic mai rău la sfârșitul primei luni [26, 27]. O mare parte dintre pacienți au avut o recuperare completă. În acest context, este necesar ca inițierea tratamentului imunologic în timp util să se facă o dată cu diagnosticarea timpurie, ceea ce se poate solda cu un prognostic favorabil pentru pacient [21, 28].

CONCLUZII

Paralizia acută flască este un simptom comun mai multor patologii, iar diagnosticul lor poate fi dificil. Cauzele GBS sunt variabile, deseori infecțioase, ceea ce sugerează necesitatea aplicării unor programe eficiente de imunizare la copii. GBS asociază simptome clinico-funcționale caracteristice. Diagnosticul în faza timpurie deseori se bazează pe istoricul bolii și rezultatele examenului clinic (simptome clinice incipiente, cum este slăbiciunea progresivă în membre cu areflexie), deoarece modificările LCR și EMG pot fi normale. Confirmarea diagnosticului necesită efectuarea investigațiilor suplimentare imunologice, neurofiziologice, neuroimagistice, etc. În fazele timpurii ale GBS este necesară efectuarea unei evaluări neurofiziologice extinse, cu privire la inspecția multiplă a nervilor ulnari și peroneali, care evocă o suferință timpurie. Limitările testelor auxiliare în faza incipientă nu exclud importanța tratamentului prompt al GBS. Nivelurile crescute de limfocite la pacienții pediatrici, pot fi utile în predicția evoluției bolii. Terapia adecvată cu imunoglobuline intravenos (IVIG), este mai costisitoare, dar mai eficientă, majoritatea pacienților se vor recupera foarte bine și se va solda cu o durată mai mică de ședere în spital.

*

**

INTRODUCTION

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyneuropathy, constituting

one of the most common causes of flaccid paralysis in children [1]. It is one of the major pediatric emergencies encountered in intensive therapy [1, 2].

The overall incidence of GBS varies by country, being reported as 1 – 2 cases [1, 3] to 100000 population per year, or in average 1.4/100000 per year [4]. In EU countries there are under 7000 cases per year and under 100000 cases around the world. In children GBS is more common between the ages 1 and 5 years [1]. Inflammatory and immune processes caused by the activated immune response of T and B cells by certain infectious agents, are the basis of this demyelinating process, determined by autoimmune disorder. Typically, this condition occurs after an earlier infection caused by certain infectious agents such as *Campylobacter* Jejuni, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes virus, etc. [1, 5, 6]. Were also described some other causes that could trigger GBS, including immunization, surgical intervention, trauma and bone marrow transplantation [1, 6]. As a result of various causes, antibodies are produced, causing various cross-reactions with myelin gangliosides and other components of nerve fibers of the peripheral nerves, including myelin or axons. Autoantibodies to gangliosides are formed directed against own tissues. Consequently, it destroys the myelin, and blocks the mechanisms of the conductance of the nervous impulse, and the flaccid paralysis develops. Were described several clinical forms of GBS, which are in direct relation to the affected nerve cells [1, 7]. Usually, clinical symptoms of the disease occur within 7 – 14 days after an early infection [7]. GBS in children is associated with a higher incidence of cranial nerve paralysis, developing a more serious form of disease than in adults. In addition, in 40% of children the disease can be associated with the paralysis of the respiratory muscles and in 20% with disautonomia, a symptom similar to that in adults, which aggravates the outcome [8, 9]. In one study it is noted that the clinical characteristics of GBS in different countries could be distinct due to geographical diversity and racial differences [8]. In view of these results, we considered it necessary to carry out a retrospective study in RM, by analyzing the clinical characteristics of pediatric patients with GBS.

AIM OF THE STUDY

Investigation of clinical paraclinical features in children with GBS admitted in the Department of Neurology of the Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

MATERIALS AND METHODS

Were revised medical records of patients admitted in the Department of Neurology of the Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova, during January 2009 – December 2018. Clinical symptoms were analyzed in 30 children, from which 18 were boys and 12 were girls, who met the inclusion criteria for the GBS diagnosis. Inclusion criteria were as follows: Less than 3 weeks between the onset of symptoms and the inclusion time, the age from 1 to 15 years. Patients were distributed according to age: from 1 to 3 years 11 children (36.7%), from 4 to 5 years 10 children (33.4%), from 6 to 15 years 9 Children (30%). Clinical symptoms were used as a basis of GBS, i. e., rapid progression of weaknesses or paralysis in the limbs, progressive loss of tendon reflexes (TR), electrophysiologic examination, i. e., electromyography (EMG) positive for neuropathy, i. e., decrease or blocking of conductance speed on the nerve, or low responses of wave F. The predominant clinical symptoms were studied, negative, i. e., neuropathic pain, taking into account the time, type and localization of pain, numbness, tingling or stinging, muscle cramps, etc., as well as positive, i. e., weaknesses in limbs, awkward walking and instability. Among the group of children with pain were 11 children between 1 and 3 years, at which this symptom manifested by agitation, screams, continuous crying and restless sleep. The symptom of pain was also found in 9 of 10 children of 4 – 5 years and in 6 out of 9 older children. The history of infections, immunization or interventions, as well as the first manifestations of the disease was important to precise the diagnosis. All patients were exposed to clinical and paraclinical testing using neurological, biochemical, bacteriological, virological and immunological testing as well as lumbar puncture with CSF exam, neurophysiological exam (EMG) and optional imaging, i. e., cerebral or spinal MRI. For the evaluation of muscle weakness, the MRC scale has been used, scoring from 5 to 0 points: (5) points – normal power, (5-) points – barely noticeable weakness, (4+) points – overcoming strong resistance, (4) – overcoming moderate resistance, (4-) – overcoming weak resistance, (3) – overcoming gravity, (2) – movement only when gravity is eliminated, (1) – tremor or weak contraction and (0) points – lack of contractions, which helped to assess the force of the muscles groups, e. g., mimic muscles,

flexors and extensors of the neck, and upper and lower limbs. The tendon reflexes were evaluated according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) scale, as follows: “0” points – absent reflex response, “1” – diminished reflexes compared to normal, usually presents only after distraction, “2” – reflexes less than that normal, “3” – brisk, (4) – very brisk includes clonus. Superficial and deep sensitivity was examined according to the traditional techniques existing in neurology only in children older than 5 years of age. The CSF exam, which in the case of GBS would indicate increasing of proteins and cells after the first week of onset of clinical symptoms, was not suggestive in all cases. Electrophysiological research was carried out using detection of stimuli, completed with the evoked motor potential and electromyographic examination. The data about medical treatment for GBS was obtained from the medical records of patients enrolled in the study. We analyzed the type and effectiveness of the treatment administered. Patient data were introduced in a study protocol, with the following content: passport data, personal history and history of previous illness, history of the present disease, somatic and neurologic status, results of muscle strength assessment using Medical Scale Research Council/MRC scale and the data of laboratory examinations performed, as well as electrophysiological and imaging data. Exclusion criteria were status of coma with communication disorders, other CNS infections, diseases of liver and renal insufficiency.

RESULTS

Most children (27) have a history of previous disease 1 – 3 weeks before the onset of neurological condition, namely, in 14 cases (46,7%) acute respiratory infection, in 10 cases (33,3%) gastro-intestinal disorders, including abdominal pain or diarrhea, in 3 cases (10%) unexplained febrile status, in 2 cases (6,7%) immunization, in one case (3,3%) trauma. Thus, 24 children (80%) have had post-infectious onset preceded with respiratory (46,7%) or gastro-intestinal symptoms (33,3%). In investigated patients were confirming the following infections, namely, cytomegalovirus in 5 cases (16,7%), Epstein-Barr virus in 6 cases (20%), herpes simplex virus in 3 cases (10%), Mycoplasma pneumoniae in 3 cases (10%), varicella-zoster virus in 2 cases (6,7%), Campylobacter jejuni in 7 cases (23,3%), and in 4 cases (13,3%) infections were not detected.

One of the most common symptoms which preceded other neurological signs was pain. Of the 30 children with GBS, 26 (86.7%) presented with pain prior to neuropathy. In 4 cases (15.4%) the pain manifested 3 days until the onset of other symptoms of the disease, in 8 cases (30.8%) – 2 days before, in 9 cases (34.6%) – the day before, in the other 5 cases (19.2%) with other symptoms. Often the pain has localized along the spine with irradiation to the feet. Perhaps if the child did not report the pain, the pain was, but very weak, so they could report it. Thus, in small children the pain was expressed by irritability and shrill cry, as well as sleep disturbances. Similarly, at the onset of the disease can be other symptoms,

Table I - Symptoms recorded in children with GBS

Negative symptoms	No. of the patients (%)	Positive symptoms	No. of the patients (%)
Difficulty walking	30 (100%)	Severe pain along the spine with irradiation in the hands and feet (at night)	26 (86,7%)
Impossible walking	27 (90%)	Numbness, tingling, pricking, needles in limbs	13 (43,3%)
Weaknesses in the muscles of the lower limbs, and then in the upper limbs	26 (86,7%)	Muscular cramps	8 (26,7%)
Weaknesses only in the muscles of the upper limbs	2 (6,7%)	Fasciculation in limb muscles	9 (30%)
Weaknesses in the mimic muscles	2 (6,7%)	Diplopia	1 (3,3%)
Difficulty breathing	5 (16,7%)	Involuntary movements in the muscles of the hands – athetosis	2 (6,7%)
Dysphonia, dysarthria, dysphagia	2 (6,7%)	Tremor in limbs	3 (10%)
Sphincter disorders	2 (6,7%)	Instability	19 (63,3%)
Oculomotor disorders and palpebral ptosis	2 (6,7%)	Paresthesia	16 (53,3%)

such as autonomous, i. e., fluctuating blood pressure, tachyarrhythmia and bradyarrhythmia, increased sweating etc., some of the symptoms are described below (Table I).

In the majority of the cases described in literature, in children, the evolution of the disease is monophasic. Such evolution was recorded in the absolute majority of children studied, i. e., in 27 children. Usually, the first phase of GBS is the progression of clinical manifestations lasting from few days to 4 weeks. The next phase is stabilization for 4 to 8 weeks, following the phase of improvement of clinical manifestations, from 6 to 12 months. In 3 cases (10%) was determined recurrent course of disease after 1 – 2 months of improvement in symptoms. Pathological changes in cranial nerves were recorded in 2 children enrolled in study, in which develops signs of nerve damage. A weakness in the mimic muscles with the muscular strength scored by 1 and 4 points was caused by facial nerve damage. In 2 children was diagnosed unilateral damage of the mimic muscles. In 2 children was established bulbar palsy manifested by dysphonia, dysphagia and dysarthria as well as sensory disorders, in 5 children was detected shortness of breath, and in one child was found the absence of pharyngeal reflex. Also, in one child, palpebral ptosis was determined, and in one other child were determined limiting movements of the eyeballs.

The motor functions are most commonly affected in the patients with GBS. Among the most common symptoms in the 30 children enrolled in study were the following: weaknesses in the limbs at the onset of the disease in most cases (93.4%) and sensory disorders manifested as sensations of burning, stinging, feeling cold in the limbs; difficulty walking and inhibition of tendon reflexes in 100% of cases; decreased muscle tone in 28 cases (93.4%), instability in the Romberg position in 63.3% cases, etc. Most children showed a significant decrease in muscle strength, according to the MRC scale, and decreased muscle tone in 93.4% cases, the absence or symmetrical decreasing of tendon reflexes in 96.7% cases. Moreover, in all children over 5 years of age, some tactile sensitivity disorders, hypoesthesia in the form of “stockings” and “gloves” were appreciated. These symptoms can not reveal in the older children of this age, because they could not express them. At 21 cases (70%) were appreciated autonomic disorders, including the following: tachycardia in 46.7% cases, fluctuating

blood pressure in 26.7% cases, tachyarrhythmia in 23.3% cases, bradyarrhythmia in 13.3% cases, decreased sweating in 43.3% cases, and sphincter disorders in 2 cases (6.7%).

As showing the table above, negative symptoms have been detected in most patients, and positive ones only to some of them. Diagnosis of GBS was established in 11 cases (36.7%) at the onset of the disease, in 13 cases (43.3%) – at 2 – 3 days after onset, in 6 cases (20%) over 7 – 10 days. The disease evolved with varying severity of motor disorders, i. e., mild in 10 cases (33.3%), moderate in 11 cases (36.7%), severe in 9 cases (30%). In one case the child died. The diagnosis was confirmed by lumbar puncture with the CSF exam with albuminocytological dissociation, in 84% of cases, and by the electromyographic exam with slowing down of conductance on nerve fibers, increasing of distal latencies, low motor amplitude, in 100% cases. Differential diagnosis was carried out with the following pathologies: encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), poliomyelitis, spinal tumors, iatrogenic neuropathy, acute intoxication, etc. (table II).

In patients enrolled in study were determined the following clinical forms of GBS: CIDP in 26 cases (86.6%), Miller-Fisher syndrome, with clinical triad, i. e., ataxia, areflexia and ophthalmoplegia in 2 cases (6.7%), acute motor sensory neuropathy in 2 cases (6.7%). Some patients received treatment by plasmapheresis (PE: 4-5 x PE (2 – 2.5 liters per procedure) (76.7%), others patients received intravenous immunoglobulin (IVIg: 0.4 g/kg for 5 days or 1 g/kg for 2 days) (23.3%). The evolution of the disease was recurrent with total or partial clinical improvement in 26 cases (86.7%), recurrence of the disease after 1 – 2 months from the relief of symptoms was recorded in 3 cases (10%), progression to death was in one case (3.3%).

Clinical case: Child aged 2.3 years, admitted in the Department of Neurology of Scientific Practical Clinic Mother and Child for the following complaints: shrill crying, irritability, sleep disorders, acute pain in the upper and lower limbs, refuses to walk, facial asymmetry, disorders of balance and convergence. **History of the disease:** clinical manifestations started 2 days ago with irritability, pain in the lower limbs with crying, refusing to walk, and then the symptoms spread to the upper limbs with refusing to grasp. Clinical symptoms have progressively worsened

for one day, causing development of motor deficit and affecting upper limb. 12 days ago recorded an acute respiratory infection. **History of life:** with no information about previous illnesses, being from

the second pregnancy, the second birth, which was physiological. **Neurological examination:** Facial asymmetry, convergence disorders, signs of peripheral damage of the facial nerve on the right, pronounced

Table II - Differential diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with others pathologies which develops with different types of paralysis [7]

Clinical symptoms	Name of pathology						
	CIDP	ADEM	Polyomyelitis	Encephalitis	Spinal tumors	Iatrogenic neuropathies	Acute intoxications
Type of paralysis	Symmetric distal flaccid	Asymmetric flaccid	Acute asymmetric flaccid, localized in proximal zones	Asymmetric	Symmetric, distal flaccid	Symmetric affects limbs only	Symmetric
Muscular tone	Generalized hypotonicity	Asymmetric hypotonicity	Decreased or absent tone in affected limb	Asymmetric hypertonicity	Hypotonicity in inferior limbs (IL)	Generalized hypotonicity	Generalized hypotonicity
Tendon reflexes	Complete absence	Reduced / absent	Reduced / absent	Hyperactive asymmetric	Hyperactive symmetric in IL	Decreased to absent	Symmetric decreased
Sensitivity	Muscular pain, fasciculations, palmar and plantar hypoesthesia	Preserved	Severe muscular pain, without modifying of sensibility (warm/cold)	Preserved	Muscular pain, fasciculations in IL	Decreased or preserved	Decreased or preserved
Cranial nerves damage	Damage of cranial nerves VII, IX, X, XI, XII	Yes (+) / No (-)	Only in implication of medulla oblongata	(+) / (-)	(-)	(-)	(+) / (-)
CSF	Albumino-cytological dissociation (can be absent on initial stage of disease)	Normal aspect or mild pleocytosis	Initially cytologico-albumin dissociation, following albumino-cytological dissociation	Non-specific changes, i. e., pleocytosis, protein slightly elevated	Absence of CSF or albumino-cytological dissociation	Normal	Normal
EMG	Speed of neural conductance slowed down, increased distal latency, motor amplitude decreased	Normal	Abnormal - damage of neurons from spinal anterior horn	Normal	Normal/ abnormal without diagnostic significance	Normal / abnormal	Normal
Cerebral/spinal MRI	Normal aspect	Multiple foci of intracerebral demyelination over and under tentorium cerebelli +/- diffuse spinal changes	Hyperintense T2-weighted lesions in spinal anterior horn	Evidencing grade of brain inflammation	Evidencing volume formation on the level of vertebral column	Without the pathological changes	Without the pathological changes

axial hypotonia, tendon reflexes inhibited, inability to walk and maintain the body's upright position.

Investigations: CSF – Albuminocytological dissociation, ENMG – disorders of velocity and conductivity of impulse on the nerve fibers, prolongation of the conduction time of the stimulation, signs of multiple motor damage, cerebral MRI – no pathological changes, immunological tests for *Borrelia burgdorferi* – negative, CMV – negative, EBV – positive. **Clinical diagnosis:** Acute inflammatory demyelination polyneuropathy, or Miller-Fisher type. **Treatment:** Repeated courses of plasmapheresis (10 courses). **Favorable evolution** with moderate motor deficit at discharge. Partial / total recovery for one year.

DISCUSSION

In the presented material we reviewed the clinical manifestations in pediatric patients with GBS, who were admitted for 10 years in the Department of Neurology of Scientific Practical Institute Mother and Child, Republic of Moldova. We found that GBS met with an increased frequency in children under 5 years of age (70 %), mainly in children between 1 and 3 years of age, and more often in boys (60%) than in girls, with the ratio of boys/girls as 1.5:1. These data correspond to the data obtained from the specialized literature [1, 8]. However, some studies in the specialty reported a higher rate of GBS syndrome in children under 5 years of age [1, 10, 11], while others reported a higher rate in children aged 5 to 10 years [1, 12, 13]. The causes of GBS are most often related to *viral infections*, i. e., Cytomegalovirus (CMV) in 13% of cases, Epstein Barr virus (EBV) in 10% of cases, Hepatitis E virus in 5% of cases, Zika virus (rate not known), HIV infection, Varicella Zoster, Measles virus, Influenza virus, as well as *bacterial infections*, i. e., *Campylobacter jejuni* in 32% of cases, *Mycoplasma pneumoniae* in 5% of cases, Lyme disease (the rate is not known), and *other events*, such as immunization, surgery, epidural anesthesia, Hodgkin's disease, trauma and bone marrow transplantation [1, 8, 11, 13, 14]. However, combinations of GBS and other infections are described, including pneumococcal [14], in some cases the infection has not been identified [15], in other cases, parasitic diseases [16] are described. Children are affected by one of the infectious factors, or are exposed to some of the above causes, resulting to producing antibodies to gangliosides that trigger

GBS [1, 7, 11, 14, 15].

The analysis of GBS cases, firstly, allows explaining the fact that young children are more vulnerable and prone to different respiratory and gastrointestinal infections, which are subsequently can lead to this syndrome, implicating in the pathogenesis of the disease. A second aspect of the problem can be clarified by the fact that young children have some age peculiarities, related to the immaturity of nerve structures and the increased intensity of myelination processes, which contributes to increased sensitivity of myelin to demyelination in this age group [12].

The question of why in the boys the disease is more often than in girl is reasonable, ratio B/G is 1,5:1. Perhaps, the answer related to the fact that a typical immune response to the virus is occurring in young girls, but more protein substances, i. e., antibodies, which are involved in immune process against viral or bacterial agents, are released in young boys. These immunological differences between the sexes contribute to a higher prevalence of the autoimmune processes in men than in women. Male-specific immune response is determined by the response of TH2 lymphocytes, which participates in the production of proteins from the group of IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and accelerate transformation of factor B. At the same time, some studies are trying to explain this difference in terms of gender difference, including genetic differences, related to different types of sex hormones in women, i. e., estrogens and progesterone, compared to those in men, i. e., testosterone [17]. According to some studies, GBS more frequently affects boys than girls; sex ratio is about 1.5 – 1.59:1 [1, 12, 13, 18]. In present study the M:F ratio is 1.5:1. A seasonal incidence was not determined in the present study. However, some authors note a higher incidence of pediatric GBS in summer, especially in July and August [8].

Among the clinical symptoms of GBS, we note:

1. muscle weakness in the lower limbs, resulting in functional inability or even paralysis;
2. tingling, numbness and sensation of needles in the legs and hands;
3. severe neuralgic pain, especially at night;
4. breathing disorders, if muscle weakness or paralysis affects the muscles involved in breathing;
5. involvement of facial muscles, including those involved in speech, chewing and swallowing;
6. vision disorders;

- 7. impaired bowel or bladder control;
- 8. abnormal heart rhythm;
- 9. abnormal blood pressure [1, 2, 3, 7, 8].

It was found that pain was a more frequent complaint in children, as well as bulbar dysfunction, and the severity of the disease and clinical manifestations in children were comparable to those of adults. However, the autonomous dysfunction was significantly higher in children with GBS, serving as a predictor for necessity of artificial ventilation [8]. The most common clinical manifestations in patients with GBS were lower limb weakness, neuropathic pain and the disappearance of tendon reflexes [1, 7, 8]. In literature are described very severe cases of GBS. Such a case was reported for the first time in a 13-year-old boy with a pneumococcal infection, who addressed for medical assistance himself with decreasing of activity and inability to support his own weight, following development of septic shock with acute respiratory distress syndrome, being diagnosed with GBS [14]. Another study also accentuates the importance of irritable hip pain, which could represent the initial

complaint of a GBS. It show the importance of such a symptom, significant for GBS, even when all clinical and laboratory results indicate a benign condition, to avoid some potentially catastrophic consequences of more severe condition [19].

The diagnosis of GBS can be established on the basis of the criteria developed by Asbury A. K. et al. in 1978, modified in 1990 [20] (Table III).

For the diagnosis of GBS it is necessary to take into consideration if the child experiences symptoms on both sides of the body, as well as the rapidity of the occurrence of symptoms, usually the onset is sudden, distal, relatively symmetrical paresthesias, quickly followed by progressive weaknesses in the limbs, likewise, if there is disappearance or loss of reflexes on the lower and upper limbs. Progression of the disease is rapid, less than 50% of cases reaching a clinical minimum for 2 weeks and over 90% – up to 4 weeks. Current diagnostic criteria include < 4 weeks of progression to clinical minimum. Approximately 80% – 90% of patients with GBS become out-of-patient during the course of the disease [15].

Table III - Diagnosis criteria of Guillain-Barré syndrome (GBS)

No	Clinical manifestations
	Manifestations which are mandatory for the diagnosis
1	Progressive weakness, peripheral symmetric bilateral paralysis
2	Disappearance of tendon reflexes
	Supportive manifestation for the diagnosis
1	Monophasic course and time between onset – 12 hours progression – 28 days (up to 4 weeks)
2	Relative symmetry of symptoms and signs
3	Sensory symptoms and signs are mild or moderately expressed
4	Involvement of cranial nerves, predisposing to symmetric facial weakness
5	Recovery starting from 2 – 4 weeks after peak of the disease
6	Autonomic dysfunction
7	Absence of fever at the beginning of the disease
8	Protein level in CSF, values > / normal (at the onset)
9	Number of mononuclear cells in CSF <50 / µl
10	EMG results corresponds to GBS
	Manifestations that are dubious for the diagnosis
1	Evident asymmetry persistent in limbs
2	Persistent sphincter dysfunction
3	Presence of sphincter dysfunction on onset
4	Level of sensory disorders
5	Level of mononuclear cells in CSF >50 / µl
6	Presence of polymorphonuclear leucocytes in CSF
	Manifestations that are exclude the diagnosis
1	Absence of alternative identified diagnosis for weakness
2	Diagnosis of toxic neuropathy, porphyria, poliomyelitis or hysteric paralysis
3	Recent diphtheria
3	Purely sensory disorder

(By Asbury & Cornblath, Ann Neurol 1990)

Several variants of GBS were described, including [15]:

1. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy – AIDP, predominantly motor, bilateral facial and pharyngeal, occasionally sensory, with autonomic dysfunction;

2. Acute motor axonal neuropathy (only motor neuropathy);

3. Acute motor and sensory axonal neuropathy (motor and sensory neuropathy);

4. Miller Fisher syndrome (ophthalmoplegia, ataxia, areflexia);

5. Acute pandysautonomia (purely autonomic neuropathy, i. e., disorder both sympathetic as well as parasympathetic systems);

6. Purely sensory Guillain Barre syndrome (Purely sensory neuropathy);

7. Pharyngeal-cervical-brachial variant (motor weakness predominately with cervical brachial disorders and disorders of pharyngeal muscles);

8. Bi-brachial variant (motor weakness in both upper limbs with areflexia);

9. Distal limbs variant (limited motor weakness in distal muscles of upper and lower limbs without involvement of sensory or cranial nerves);

10. Oculopharyngeal variant (motor weakness predominantly with ocular pathology and disorders of pharyngeal muscles);

11. Paraparesis variant (muscular weakness predominantly in lower limbs);

12. Purely ophthalmoplegic variant (bilateral weakness of ocular muscles);

13. Facial paralysis with paresthesia (bilateral weakness of facial muscles with paresthesia);

14. Ropper variant (bilateral paralysis of VI and VII cranial nerves);

15. Purely generalized ataxia (symmetric axial and limb ataxia);

16. Cranial polyneuritis (cranial multiple symmetric or asymmetric neuropathy).

Thus, the symptoms are related to the clinical variant of the disease. Importantly, that the neurological signs are characterized by distal and often proximal relatively symmetrical weaknesses, sometimes accompanied by sensory dysfunction, but sensory abilities often normal at the early stage of the disease. In some cases on onset may be present asymmetric abnormalities of the muscles functions (Clinical case: a 5-year-old boy had a weakness and severe progressive

pain in the lower limbs 3 days before the occurrence of unilateral peripheral facial paralysis and dysphagia. GBS confirmed by albuminocytological dissociation in CSF) [21]. In other cases may be present autonomous dysfunctions, manifested by respiratory disorders, tachycardia, arrhythmias, hypotension, hypertension, disorders of gastrointestinal dyskinesia that may be life-threatening. The incidence of these complications is between 27% and 55%, and is more prevalent in the demyelinating form compared to axonal type [15, 22].

The diagnosis of GBS in the early phase can be difficult and often relies on the early clinical symptoms, i. e., progressive weakness in the lower and upper limbs, often with areflexia, which is developed within 4 weeks. It is necessary to know that in the early phase of GBS, the CSF analysis (increased level of proteins initially at 50% of cases) and EMG testing can be normal. For these reasons, for the confirmation of the diagnosis, the clinician should rely on the history of the disease and the results of the clinical examination, since increased proteins in CSF may be present at 90%, only at the peak of the disease. The early treatment of GBS have a major importance to save the patient's life [15, 21].

Also, for the diagnosing of GBS it is necessary to carry out diagnostic tests including lumbar puncture and EMG. The EMG test, including the motor distal latency, the conductance speed of the motor nerve, the F response, the action potential of muscles, the conductance block and the conductance speed of the nerve, will show whether the function of the nerves and muscles is impaired. The authors of a study note that the anomalies of nerve conduction in the early stages of the disease are not well expressed and accentuate the importance of discovering early neurophysiological changes in patients with GBS. They showed that the most evident parameters at the onset of GBS were the F waves, and their proportion increases in direct relation to the time elapsed after the onset. The conductance block observed mostly in the upper limbs, in about one third of the cases [19]. Other authors, who have researched the aspects of EMG in GBS confirm that the motor nerves were more affected than the sensory ones at the early stage of the disease. The abnormal values of EMG parameters was more commonly observed in the ulnar and peroneal nerve than in the median and tibial nerves, therefore it is suggested to perform a neurophysiological examination as soon as possible

in patients with suspected GBS, in particular with regard to multiple investigations of ulnar and peroneal nerves [23, 24].

Were specified *milestones* which allow possibilities in diagnosis, namely, fever at onset, severe pulmonary dysfunction with mild weakness at the onset, severe sensory signs with mild weakness at the onset, persistent bladder or intestinal dysfunction or bladder or intestinal dysfunction at onset, impaired sensory abilities, persistently marked asymmetric weakness, increasing of the level of mononuclear cells in CSF, the presence of polymorphonuclear leucocytes in CSF [15]. In such cases there should be excluded some CNS infections including HIV, CMV infection, Lyme disease, sarcoidosis, etc., but also other non-infectious diseases such as carcinomatous polyradiculopathy or lymphomatosis. One of the pathologies that require differentiation with GBS is the Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD), which showed a high clinical heterogeneity with GBS, i. e., patients experienced acute weaknesses in the limbs, areflexia and sensory disorders, but the electrophysiological results and CSF are insufficient significance), what is representing a challenge for this diagnosis. The muscular biopsy performed in two patients suspected with GBS revealed lipid storage disorders and heterozygous mutations in the gene Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase (ETFDH), which provided evidence for the diagnosis of late-onset MADD. Thus, taking into account the significant differences in the therapeutic regime and prognosis, the MADD should be included in the differential diagnosis of GBS [25]. At the same time, MRI imaging results can provide essential support for the differential diagnosis of GBS with other pathologies and early treatment.

A retrospective study investigated the predictors of the outcome in patients with GBS, by evaluating the plasma levels of sodium, albumin and protein

levels in the CSF. It was suggested that lowering the level of albumin and sodium in plasma and increasing protein levels in the CSF suggests an unfavorable outcome in patients with GBS. Elevated levels of lymphocytes and C-reactive protein, as well, indicated a worse prognosis at the end of the first month [26, 27]. A large proportion of patients are complete recovering. In this context, it is necessary to initiate timely immunological treatment after early diagnosis, which can result in a favorable prognosis for the patient [21, 28].

CONCLUSION

Acute flaccid paralysis is a common symptom of several pathologies, and its diagnosis can be difficult. The causes of GBS are variable and often related to infectious factors, suggesting the need for the application of effective immunization programs in children. GBS associates with characteristic clinical functional symptoms. Early diagnosis is often based on the history of the disease and the results of the clinical examination, i. e., early clinical symptoms such as progressive weakness in the limbs with areflexia, while CSF and EMG may be normal. Confirmation of diagnosis requires further immunological, neurophysiological and neuroimaging investigations. In the early stages of GBS it is necessary to carry out an extensive neurophysiological evaluation, with repeatedly investigation of ulnar and peroneal nerves, which often involved in the early stages of disease. The limitations of auxiliary tests in the early phase do not exclude the importance of early treatment of GBS. Elevated levels of lymphocytes in pediatric patients may be useful in the prognosis of the progression of the disease. Appropriate therapy with intravenous immunoglobulins (IVIG), is more costly, but more effective, most patients will recover very well and will result in a shorter duration of treatment in the hospital.

BIBLIOGRAFIE/ BIBLIOGRAPHY

1. Nasiri Jafar, Ghazavi Mohamadreza, Yaghini Omid, Chaldavi Mohamad. Clinical Features and Outcome of Guillain-Barré Syndrome in Children. *Iran J Child Neurol*. 2018; 12(2): 49–57.
2. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(24):2294–304.
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123–33.
4. Winer J. B. An Update in Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmune Diseases*, January 2014.
5. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barré syndrome. *Prim Care*. 2015; 42(2):189–93.
6. Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome - challenges and needs. *Int J Neurosci*. 2015; 125(4):235–40.

7. Hadjiu S.; Revenco N.; Calciu C., Lupusor N. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*. 2014, 17(3), 67-73. ISSN 2068-8040.
8. Xiujuan Wu, Donghui Shen, Ting Li, et al. Distinct Clinical Characteristics of Pediatric Guillain-Barré Syndrome: A Comparative Study between Children and Adults in Northeast China. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151611.
9. Sarada C, Tharakan JK, Nair M. Guillain-Barré syndrome. A prospective clinical study in 25 children and comparison with adults. *Ann Trop Paediatr*. 1994; 14: 281-6.
10. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1990; 27 Suppl:S21-4.
11. Koul R, Al-Futaisi A, Chacko A, et al. Clinical Characteristics of Childhood Guillain-Barré Syndrome. *Oman Med J*. 2008; 23(3):158-61.
12. Molinero MR, Varson D, Holden KR, Sladky JT, Molina IB, Cleaves F. Epidemiology of childhood Guillain-Barre Syndrome as a Cause of Acute Flaccid Paralysis in Honduras: 1989-1999. *J Child Neurol*. 2003; 18:741-747.
13. Kumar M, Aroor S, Mundkur S, Kumar S. Guillain-barré syndrome: a clinical study of twenty children. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(1):SC09-12.
14. Hassan El Khatib, Amal Naous, Soha Ghanem, et al. Case report: Guillain-Barre syndrome with pneumococcus – A new association in pediatrics. *IDCases*. 2018; 11: 36-38.
15. Meena AK, Khadilkar SV, Murthy JMK. Treatment guidelines for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(Suppl1): S73-S81.
16. Yang CW, Gao F, Xia ZZ. Guillain-Barré Syndrome in a Boy With Lung Fluke Infection: Case Report and Literature Review. *J Child Neurol*. 2015; 30(9):1208-10.
17. <https://www.theguardian.com/lifeandstyle/1999/mar/02/healthandwellbeing.health5>
18. Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, Fayet G, Leclair-Visonneau L, Ollivier Y, Nguyen The Tich S, Pereon Y. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. *Muscle Nerve*. 2013; 48(2):247-51.
19. Neocleous C, Diakolios K, Adramerina A, et al. Guillain-Barré Syndrome presenting as unilateral hip pain in a child. *Acta Med Acad*. 2015; 44(2):191-7.
20. Ashbury A. D., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1990, vol.27, suppl., pp. S21-s24.
21. Sharma K, Tengsupakul S, Sanchez O, et al. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019; 7:2050313X19838750.
22. Taly AB, Arunodaya GR, Rao S. Sympathetic skin response in Guillain-Barré syndrome. *Clin Auton Res*. 1995; 5:215-20.
23. Luigetti M, Servidei S, Modoni A, et al. Admission neurophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome: A single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 135:6
24. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-1309.
25. Hong D, Yu Y, Wang Y, Xu Y, Zhang J. Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report. *BMC Neurol*. 2018; 18(1):219.
26. Tunç A. Early predictors of functional disability in Guillain-Barré Syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2019 Apr 8.
27. Ethemoglu O, Calik M. Effect of serum inflammatory markers on the prognosis of adult and pediatric patients with Guillain-Barré syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:1255-1260.
28. Wen HJ. Acute bilateral vision deficit as the initial symptom in Guillain-Barre syndrome: A case report. *Exp Ther Med*. 2018; 16(3):2712-2716.

Psihoprofilaxia la vârsta copilăriei și adolescenței – aspecte corelate cu provocările societății

Psychological prophylaxis of children and adolescents – society's challenges aspects

Daniela Laura Câmpean¹, Viorel Lupu², Izabela Ramona Lupu³, Maria Eliza Rus⁴

REZUMAT

În cazul categoriilor de copii și adolescenți cu risc crescut, psihoprofilaxia primară specifică – PPS își propune creșterea calității vieții, ceea ce înseamnă mai mult decât limitarea sa la păstrarea sănătății mintale. În cadrul CSM copii – studiu efectuat în cursul anului 2018 pe 500 de copii – echipa multidisciplinară a identificat factori de risc crescuți pentru dezvoltarea unor tulburări psihice după cum urmează: abuzul; abandonul; familia monoparentală; divorțul; vârsta înaintată a genitorilor; asocierea unor boli somatice și/sau neurologice; factori generatori de simptome autism-like; adicții – PC, jocuri de noroc, rețele de socializare; bullying-ul; decesul părinților sau al altor aparținători; valorizarea unor comportamente agresive.

S-au folosit metode de evaluare și intervenție precum consilierea minorului și/sau aparținătorilor și a cadrelor didactice, psihoterapii centrate pe subiect și pe familie, asistență socială, reinserție socio-profesională. Rezultatele au fost pozitive pentru 350 copii, eșecurile apărând în principal prin lipsa de colaborare a familiilor și/sau prin absența unor măsuri psihopedagogice adecvate.

Cuvinte cheie: psihologie primară psihică, echipă multidisciplinară, psihotraumă, adicție

SUMMARY

In case of children and adolescents with a high of developing mental disorders the specific primary psychological prophylaxis stands for raising quality of life meaning preserving mental health. In our department we observed during 2018 a number of 500 children and adolescents identifying risk factors for developing psychological disorders: abuse; abandon; one parent raising the child; divorce; age of conception; somatic or neurologic associated disorders; presence of autism like factors; addiction – PC, gambling, social media; bullying; death of parents or tutors; aggressive behaviors valorizations.

Evaluation and intervention were successfully applied – minor's, families' and teacher's counseling, psychotherapy focused on subject and family, social assistance, socio-professional reintegration. Intervention was efficient for 350 children and adolescents, some of the obstacles encountered referring to lack of collaboration and inappropriate psychopedagogical measures

Key words: specific primary prophylaxis, multidisciplinary team, psychological trauma, addiction

INTRODUCERE

Psihoprofilaxia primară are în vedere întreaga bază teoretică și toate căile și mijloacele destinate împiedicării apariției unor disfuncții neuropsihice și a tulburărilor psihopatologice sau somatice legate de ele (Prof. Dr. Milea Ștefan – Psihoprofilaxia primară pediatrică – o idee căreia i-a venit timpul). Principiile de bază ale psihoprofilaxiei primare la copil și adolescent vizează continuitatea procesului,

integrarea în contextul social general, participarea echipei multidisciplinare, realizarea unui echilibru între prevenția primară și asistența curativă. E necesară de asemenea evaluarea științifică a datelor măsurilor preventive și perceperea sănătății mintale ca o componentă a sănătății publice, la realizarea căreia să participe întreaga comunitate medicală (Prof. Dr. Milea Ștefan – Psihoprofilaxia primară – o idee căreia i-a venit timpul).

¹ Dr., Centrul de Sănătate Mentală Copii și Adolescenți, Cluj-Napoca

² Prof. Univ. Dr., Spitalul Clinic de Urgență, Clinica Psihiatrie Pediatrică, Cluj-Napoca

³ Psiholog Dr., Centrul de Sănătate Mentală Copii și Adolescenți Cluj-Napoca

⁴ Psiholog pr., Centrul de Sănătate Mentală Copii și Adolescenți Cluj-Napoca

Adresa de corespondență:

¹ MD., PhD, Clinical Emergency Hospital of Children, Center of Mental Health, Cluj-Napoca

² MD, PhD, Professor, Clinical Emergency Hospital of Children, Pedopsychiatry department, Cluj-Napoca

³ PhD, Psychologist, Clinical Emergency Hospital of Children, Center of Mental Health, Cluj-Napoca

⁴ Psy., Clinical Emergency Hospital of Children, Center of Mental Health, Cluj-Napoca

Corresponding Author:

Daniela Câmpean, e-mail: laura_npi@yahoo.com

IPOTEZA DE LUCRU

Pornind de la provocările societății contemporane – adicțiile, abuzul, abandonul, bullying-ul, autismul-like, tulburările de comportament sexual, violența - infraționalitatea juvenilă, am încercat, să elaborăm și să aplicăm metode de psihoprofilaxie primară la copiii și familiile cu risc crescut de a dezvolta tulburări psihice.

MATERIAL ȘI METODĂ

În anul 2018 au fost examinați și consiliați 500 de copii cu risc crescut de apariție a unor tulburări psihice. Au beneficiat de consiliere parentală și aparținătorii acestor copii. Ca factori de risc în apariția tulburărilor psihice au fost identificați: factori somatici, neuropsihici, sociali și factori asociați. Factorii somatici: afecțiunile cronice ca diabet, obezitate, TBC BK negativ au fost asociate cu bullyingul și abuzul emoțional. Factorii neuropsihici: afecțiuni neurologice, genetice, epilepsia – personalități premorbide vulnerabile în ceea ce privește dezvoltarea unor tulburări psihice sub influența unor factori declanșatori. Aceștia au fost asociați cu adicții, tulburări de conduită, infraționalitate juvenilă, autism-like. Copii și familiile lor au beneficiat de evaluare și intervenție medicală, psihologică și socială. S-au utilizat terapii medicamentoase specifice conform protocoalelor, consiliere individuală, consiliere parentală, măsuri de asistență socială. Au fost identificați copiii și familiile cu risc crescut în ceea ce privește abandonul, abuzul, adicțiile, model comportamental inadecvat, familii monoparentale, violența domestică, familii aflate în divorț, familii supuse unor psihotraume majore (decesul unuia sau mai multor membri ai familiei), carențe importante de ordin material și emoțional. Au fost stabilite legături cu toți membrii familiilor, în măsura posibilităților, cu educatorii, în vederea aplicării unor măsuri psihopedagogice adecvate mai ales în cazul copiilor cu tulburări de conduită și/sau tulburări de dezvoltare, cu reprezentanți din partea protecției copilului.

REZULTATE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Am obținut rezultate favorabile în 350 cazuri, reprezentând un procentaj de 70%. Rezultatele pozitive au fost corelate cu dezvoltarea psihică adecvată a copilului, cu o capacitate adecvată de

înțelegere și gestionare a situațiilor diferite de către aparținători, cu abordarea adecvată a copilului în mediul școlar, în funcție de necesitățile și abilitățile acestuia. În 150 cazuri, reprezentând 30% din total, am obținut rezultate parțiale, datorate următorilor factori: retardul în dezvoltarea neuropsihică a copilului, comportamentul opoziționist al copilului, colaborarea deficitară cu familia datorită subculturalității, unor probleme de sănătate somatică și/sau neuropsihică unor mentalități eronate preexistente, valorizării excesive a unor metode coercitive inadecvate, prezenței adicțiilor în familie, colaborarea deficitară cu colectivitățile frecventate de copii.

Având în vedere creșterea frecvenței și intensității tulburărilor psihice în societatea contemporană considerăm importante următoarele aspecte.

1. Legi coerente în domeniul Sănătății Mintale cu tratarea Sănătății Mintale în general, a copilului și adolescentului în special drept o prioritate națională în domeniul sănătății;

2. Elaborarea unor direcții clare de intervenție de către specialiști în domeniul sănătății mintale;

3. Deblocarea posturilor în domeniul Sănătății Mintale;

4. Supraspecializări în psihiatrie judiciară la copil și adolescent, managementul stresului, psihotraumatologie, atașamentul și intervenția precoce în relația mamă copil și copil familie;

5. Educație precoce în școli, în gimnaziu cu privire la adicții și bullying;

6. Colaborarea cu toți factorii implicați în asigurarea sănătății copiilor și adolescenților și a respectării drepturilor acestora;

7. Elaborarea unei legislații coerente în domeniul drepturilor copiilor și adolescenților cu plasarea acestora în prim plan.

CONCLUZII

Psihoprofilaxia primară în cazul copiilor și adolescenților într-o societate responsabilă reprezintă un deziderat, nu un moft.

Consilierea părinților biologici, a celor care adoptă copii, a altor aparținători, a asistenților maternali, a angajaților din centrele de plasament trebuie să fie prioritară, precoce și obligatorie. (Peaceful Parent, Happy Kids – Dr. Laura Markham; Cum întâmpinăm copilul ca părinți, bunici, medici și educatori – Speranța Farca).

Angajarea în unitățile care au în îngrijire copii

trebuie ca pe lângă criteriile judiciare, morale și profesionale trebuie să avem în vedere abilitățile și capacitatea empatică.

În final depinde de noi ce ne dorim – o societate bazată pe altruism și toleranță sau una dezechilibrată și violentă.

*

**

INTRODUCTION

Primary psychoprophylaxis takes into account the whole theoretical basis and all the ways and means designed to prevent the occurrence of neuropsychological dysfunctions and the psychopathological or somatic disorders related to them (Prof. MD PhD Milea Ștefan - Pediatric primary psychoprophylaxis - an idea from which the time came). The basis of primary psychoprophylaxis in children and adolescents concerns the continuity of the process, integration in the general social context, participation of the multidisciplinary team, achieving a balance between primary prevention and curative assistance. It is also necessary to scientifically evaluate the data of preventive measures and to perceive mental health as a component of public health, in which the entire medical community will participate (Prof. MD. PhD Milea Ștefan - Primary psychoprophylaxis - an idea whose time has come).

WORKING HYPOTHESIS

Starting from the challenges of contemporary society - addictions, abuse, abandonment, bullying, light autism, sexual behavior disorders, youth violence and crime, we have tried, to develop and apply methods of primary psychoprophylaxis to children and families at increased risk of developing psychiatric disorders.

MATERIAL AND METHOD

In 2018, 500 children with an increased risk of psychiatric disorders were examined and counseled. The parents of these children benefited from parental counseling. As risk factors in the occurrence of mental disorders were identified: somatic, neuropsychological, social and associated factors. Somatic factors: chronic conditions such as diabetes, obesity, BK negative BK have been associated with bullying and emotional abuse. Neuropsychiatric factors: neurological, genetic, epilepsy - vulnerable premorbid personalities regarding the development of psychiatric disorders under the influence of triggering factors. They were associated with addictions, behavioral disorders,

juvenile crime, autism light. Children and their families have benefited from medical, psychological and social evaluation and intervention. Specific drug therapies were used according to the protocols, individual counseling, parental counseling, social assistance measures. Children and families at high risk for abandonment, abuse, addictions, inappropriate behavioral pattern, single parent families, domestic violence, families in divorce, families undergoing major psychotrauma - the death of one or more family members, deficiencies were identified material and emotionally important. Connections were established with all family members to the extent possible. the possibilities, with the educators, to apply appropriate psycho-pedagogical measures, especially for children with behavioral and/or developmental disorders, with representatives from the protection of the child.

RESULTS AND THEIR INTERPRETATION

We obtained favorable results in 350 cases, representing a percentage of 70%. The positive results were correlated with the adequate psychic development of the child, with an adequate capacity for understanding and managing the different situations by the parents, with the appropriate approach of the child in the school environment, depending on his needs and abilities. In 150 cases, representing 30% of the total, we obtained partial results, due to the following factors: the delay in the neuropsychic development of the child, the oppositional behavior of the child, the poor collaboration with the family due to subculturality, some problems of somatic and / or neuropsychic health of erroneous mentalities. pre-existing, excessive use of inappropriate coercive methods, presence of addictions in families, poor collaboration with communities frequented by children.

Considering the increasing frequency and intensity of psychic disorders in contemporary society, we consider the following aspects important.

1. Laws coherent in the field of Mental Health with the treatment of Mental Health in general, of the child and adolescent in particular as a national priority in the field of health;

2. Elaboration of clear directions of intervention by specialists in the field of mental health;

3. Unlocking positions in the field of Mental Health;

4. Super specializations in: judicial psychiatry in children and adolescents, stress management, psycho-traumatology, early attachment and intervention in the mother-child and child-family relationship;

5. Early education in schools, in the gymnasium on addictions and bullying;

6. Collaboration with all the factors involved in ensuring the health of children and adolescents and respecting their rights;

7. Elaborate a coherent legislation in the field of the rights of children and adolescents with placing them in the foreground.

CONCLUSIONS

Primary psychoprophylaxis in the case of children and adolescents in a responsible society represents a desire not a fad.

The counseling of biological parents, those who adopt children, other parents, maternal assistants, employees in placement centers must be a priority, early and obligatory. (Peaceful Parent, Happy Kids - MD Laura Markham; How to raise the child as parents, grandparents, doctors and educators - Hope Farca)

Employment in units that care for children must, in addition to judicial, moral and professional criteria, take into account empathic abilities and ability.

Ultimately it depends on us what we want - a society based on altruism and tolerance or an unbalanced and violent one.

BIBLIOGRAFIE

1. Farca S. - Cum intampinam copilul ca parinti,bunici,medici si educatori - editura Trei,2009 - pag.15-149
2. Sadock B.J.,Sadock V.A.,Ruiz P.- Study Guide and Self-Examination Review in Psychiatry - Lippincott Williams and Wilkins - 2011 - pag.300-310
3. Markham L.- Peaceful Parent,Happy Kids - Penguin Group USA - 2012 - pag.3-32.
4. Nelson-Jones R.- Manual de consiliere - editura Trei 2009 - pag.33-43
5. Psihoprofilaxia Primara specifica tulburarilor psihice la copil si adolescent,categorii de copii cu risc crescut - recenzie de carte - Revista Romana de Pediatrie - Vol.LVIII,No.3,An 2009.

Particularități clinico-genetice în infertilitatea masculină

Clinical and genetic particularities in male infertility

Stela Racoviță¹, Svetlana Capcelea¹, Kiril Boiciuc^{2,3}, Veaceslav Moșin^{1,3}, Ninel Revenco¹, Svetlana Hadjiu¹, Mariana Sprincean¹

REZUMAT

Introducere: Infertilitatea masculină prezintă o etiologie heterogenă, cel mai frecvent fiind cauzată de tulburările de spermatogeneză, clinic manifestată prin oligo-azoospermie. În aproximativ 30% dintre cazurile de infertilitate masculină asociate cu oligo-azoospermie poate fi depistată o cauză genetică.

Scopul: Determinarea variațiilor cromozomiale, microdelețiilor cromozomului Y în regiunea AZF (Azoospermia Factor) și a mutațiilor la nivelul genei CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) la bărbații infertili, înainte de tehnicile de reproducere asistată (ART).

Materiale și metode: Un grup de 45 de bărbați infertili au fost cercetați în timpul consilierii genetice din cuplurile infertile menționate pentru tratamentul ART. Criteriile pentru includerea pacienților fiind prezența azoospermiei, niveluri ridicate sau normale de FSH, LH și testosteron. A fost efectuat examenul citogenetic prin tehnica clasică de marcaj G, la toți pacienții azoospermici. ADN-ul genomic a fost izolat și utilizat pentru analiza microdelețiilor din regiunea AZF și mutațiilor în gena CFTR prin tehnica PCR. Au fost analizate prin multiplex PCR regiunile AZFa (SY86, SY84), AZFb (SY127, SY134) și AZFc (SY254, SY255). Pentru gena CFTR au fost testate două mutații comune ΔF508 și G542X.

Rezultate: Din 45 de cazuri de bărbați infertili cu azoospermie, 34 au prezentat cariotip normal (46,XY). În 11 cazuri s-au găsit anomalii cromozomiale, inclusiv 7 pacienți cu sindromul Klinefelter (47,XXY), 1 pacient cu cariotip 46,XX, 1 pacient cu translocare autozomală echilibrată 46,XY,der(5),t(9;5) și 2 pacienți cu polimorfisme cromozomiale 46,XYqh+, 46,XY,14ps+. La 2 pacienți cu cariotip normal au fost diagnosticați cu deleții în regiunea AZFc, ce cuprinde următorii markeri SY254 și SY255. La pacientul cu XX la bărbați, au fost depistate deleții în fiecare regiune din AZFa-sY84, sY86; AZFb-sY124, sY134; AZFc-sY254, sY255 și prezența genei SRY și ZFY. La 2 bărbați au fost diagnosticați ca purtători ai mutații în gena CFTR - ΔF508; pentru calcularea riscului de recurență la descendenți au fost, de asemenea, investigate soțiile lor, care au fost homozigote.

Concluzie: Studiul actual evidențiază pentru toate cuplurile cu diagnosticul de infertilitate masculină cu azoospermie necesitatea testelor genetice și a consilierii înainte de folosirea tehnicilor de reproducere asistată. Acest lucru este important pentru diagnosticul corect cât și tratamentul cuplurilor cu infertilitate.

Cuvinte cheie: masculin, infertilitate, cariotip, microdeleție, regiune AZF, azoospermie

SUMMARY

Introduction: Male infertility has a heterogeneous etiology, most commonly caused by spermatogenesis disorders clinically manifested by oligo-azoospermia. In about 30% of cases of male infertility associated with oligo-azoospermia a genetic cause can be detected.

The Purpose: To determine chromosomal variations, Y-chromosome microdeletion of the AZF and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in infertile men, before assisted reproductive techniques (ART).

Materials and methods: A group of 45 infertile men were investigated during genetic counseling among infertile couples referred for ART treatment. Criteria for including patients were fulfilled if they presented with azoospermia, raised or normal levels of FSH, LH and testosterone. G-banding of metaphase chromosomes karyotype analysis were performed in all azoospermic patients. Genomic DNA was isolated and used to analyze AZF microdeletions and CFTR gene by PCR. The regions and sequence-tagged sites of AZFa (SY86, SY84), AZFb (SY127, SY134), and AZFc (SY254, SY255) were sequenced by multiplex PCR. Two common mutations of the CFTR gene were tested ΔF508 and G542X.

Results: Of 45 cases of infertile men with azoospermia, 34 had normal karyotype (46,XY). In 11 cases chromosomal abnormalities have been found, including 7 patients with Klinefelter syndromes (47,XXY), 1 patient with karyotype 46,XX, 1 patients with balanced autosomal rearrangement 46,XY,der(5),t(9;5) and 2 persons with chromosomal polymorphism 46,XYqh+, 46,XY,14ps+. Deletions of Y chromosome were seen in the AZFc regions of 2 patients with features of normal karyotype, deleted markers were sY254 and sY255. Microdeletions were detected in each region of AZFa-sY84, sY86; AZFb-sY124, sY134; AZFc-sY254, sY255, and presence of gene SRY and ZFY in the patient with XX male syndrome. Two men have been found as carriers of a CFTR gene mutation ΔF508; for calculating the risk of recurrence in offspring were also investigated their spouses, who were homozygous.

Conclusions: This study highlights for all couples with the diagnosis of male infertility with azoospermia the need of genetic testing and counseling prior to employment of assisted reproduction techniques. This is important for providing a firm diagnosis and fertility treatment to couples with infertility. Key words: specific primary prophylaxis, multidisciplinary team, psychological trauma, addiction.

Key words: male, infertility, karyotype, microdeletion, AZF region, azoospermia

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

² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul de Sănătate Repromed, Chișinău, Republica Moldova

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

² Institute of Mother and Child, Republic of Moldova

³ Repromed Health Center, Chișinău, Republic of Moldova

Adresa de corespondență:

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

Corresponding Author:

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

INTRODUCERE

Infertilitatea este o problemă la nivel mondial ce afectează 15% din cuplurile de vârstă reproductivă care au avut contact sexual neprotejat. În jumătate din aceste cazuri, un factor cauzal masculin poate fi responsabil de infertilitate [1,2]. O mare parte dintre acești pacienți, aproximativ 15%, sunt diagnosticați ca azoospermici, iar factorii genetici explică 21-29% dintre aceste cazuri [3,4]. Anomaliile cromozomiale sunt una dintre cauzele principale ale azoospermiei, fiind prezente la aproximativ 15% dintre bărbații azoospermici, aceste rate fiind mult mai mari decât frecvența în populația generală care este de aproximativ 0,6%. Cea mai frecventă anomalie cromozomială la bărbații cu azoospermie este sindromul Klinefelter cu o prevalență de 10% [5]. Mai multe mii de gene sunt implicate în dezvoltarea sexuală normală, determinarea testiculelor și spermatogeneza. Astăzi, doar câteva au o importanță clinică de rutină, dar numărul lor este în creștere odată cu noua generație de secvențiere. Există un interes special pentru genele brațului lung al cromozomului Y, deoarece acestea joacă un rol esențial în spermatogeneza și dezvoltarea testiculelor. Cele mai multe dintre aceste gene sunt situate într-o regiune specifică cunoscută ca regiunea Azoospermia factor (AZF). Există trei domenii genetice în AZF (AZFa, AZFb, AZFc) pe cromozomul Y și

microdelețiile genelor din aceste regiuni s-au dovedit a fi asociate cu azoospermie sau oligozoospermie severă [6]. Microdelețiile cromozomului Y sunt cea mai frecventă cauză moleculară-genetică a infertilității masculine. Frecvența microdelețiilor cromozomiale Y în azoospermia nonobstructivă este de aproximativ 10%, iar oligozoospermia severă este de 5% [7]. La bărbații cu azoospermie obstructivă este de asemenea dovedită importanța practică a genei CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Mutațiile acestei gene determină fibroză chistică și absența vaselor deferente. Bărbații cu azoospermie cauzate de unele dintre aceste anomalii genetice pot beneficia de tehnici de recuperare a spermei și pot concepe proprii copii biologici. Utilizarea tehnologiilor de reproducere asistată, cum ar fi injecția intracitoplasmică de spermatozoizi (ICSI) și extragerea spermei testiculare (TESE), poate ocoli selecția naturală și transmiterea anomaliilor genetice la descendenți [8].

SCOPUL

Determinarea variațiilor cromozomiale, microdelețiilor cromozomului Y în regiunea AZF (Azoospermia Factor) și a mutațiilor la nivelul genei CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) la bărbații infertili, înainte de tehnicile de reproducere asistată (ART).

Tabelul I. Secvențele de primeri ale STSs (sequence-tagged-sites) utilizate în detectarea regiunilor AZF și genei SRY

STS	Secvența primer	Regiuni/ Locus	Marime (bp)
sY84	F-AGA AGG GTC TGA AAG CAG GT R-GCC TAC TAC CTG GAG GCT TC	AZFa/ DYS 388	326
sY86	F-GTG ACA CAC AGA CTA TGC TTC R-ACA CAC AGA GGG ACA ACC CT	AZFa/DYS 148	320
sY127	F-GGC TCA CAA ACG AAA AGA AA R-CTG CAG GCA GTA ATA AGG GA	AZFb/DYS 218	274
sY134	F- GTC TGC CTC ACC ATA AAA CG R- ACC ACT GCC AAA ACT TTC AA	AZFb/DYS 224	301
sY254	F-GGG TGT TAC CAG AAG GCA AA R-GAA CCG TAT CTA CCA AAG CAG C	AZFc/DAZ	400
sY255	F-GTT ACA GGA TTC GGC GTG AT R-CTC GTC ATG TGC AGC CAC	AZFc/DAZ	126
sY14	F-GAA TAT TCC CGC TCT CCG GA R-GCT GGT GCT CCA TTC TTG AG	Yp/SRY	472
sY14	F-ACCRCTGTA CTGACTGTGATTACAC R-GCACYTCTTTGGTATCYGAGAAAGT	Yp/ZFY	495

MATERIALE ȘI METODE

În acest studiu au fost investigați 45 de bărbați infertili în timpul consilierii genetice dintre cuplurile infertile menționate pentru tratamentul ART, înainte de injectarea intracitoplasmică a spermei (ICSI). Toți pacienții au semnat un consimțământ informat, aprobat de comitetul local de etică, iar studiul a fost efectuat în conformitate cu declarația de la Helsinki II. Conform analizei spermogramei, bărbații au fost azoospermici. Analiza materialului seminal s-a efectuat după o perioadă de abținere sexuală de 2-7 zile, în conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS, 2010). Criteriile pentru includerea pacienților în studiu au fost îndeplinite dacă au prezentat azoospermie, niveluri crescute sau normale de hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH) și testosteron. Analiza cariotipului a fost efectuată pe culturi de limfocite din sângele periferic utilizând metoda citogenetică clasică de bandare G. După 72 de ore de cultivare, celulele au fost recoltate, hipotonizate și fixate utilizând metanol. Au fost analizate cel puțin 10 metafaze per caz, iar în cazurile de suspiciune de anomalii numărul metafazelor a fost mărit. Anomaliile cromozomiale au fost raportate conform recomandărilor ISCN (*International System of Cytogenetic Nomenclature*) 2016. ADN-ul genomic a fost izolat conform procedurii standard din sânge periferic și utilizat pentru a analiza microdelețiile din regiunea AZF și mutațiile la nivelul genei CFTR prin tehnica PCR (Reacția de polimerizare în lanț). Secvențele țintă utilizate au fost sY84 și sY86 (AZFa), sY127 și sY134 (AZFb), sY254 și sY255 (AZFc) și SRY și ZFX/ZFY (pentru control). Amorsele specifice utilizate pentru amestecul multiplex și lungimile produselor PCR sunt prezentate în Tabelul I. Două mutații frecvente ale genei CFTR au fost testate $\Delta F508$ și G542X.

REZULTATE

Din 45 de cazuri de bărbați infertili cu azoospermie, 34 au avut cariotip normal (46, XY). În 11 cazuri s-au depistat anomalii cromozomiale, incluzând 9 cazuri ale cromozomilor sexuali și 2 cazuri de anomalii cromozomiale autozomale. Cea mai frecventă anomalie a cromozomilor sexuali a fost sindromul Klinefelter în 7 cazuri (figura 1, tabelul II) cu forma clasică 47,XXY. De asemenea, am detectat un caz rar de inversie sexuală la bărbatul cu cariotip 46,XX (figura 5), 1 pacient cu translocatie autosomală echilibrată 46,XY,der(5),t(9,5)(9pt::5q23.3→qter) (figura 2) și 2 persoane cu polimorfism cromozomial 46,XYqh+ (figura 3), 46,XY,14ps+.

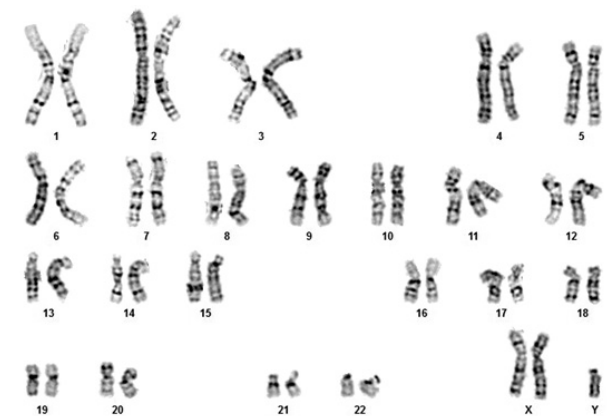


Figura 1. Pacient cu sindromul Klinefelter forma clasică 47,XXY cu vârsta de 33 de ani

Majoritatea pacienților cu sindromul Klinefelter au fost semnificativ mai înalți decât pacienții cu cariotipuri normale. De asemenea, au prezentat testicule mici, ferme, hipogonadism și ginecomastie. Vârsta medie a pacienților cu sindrom Klinefelter a fost de 33,8, motivul principal al adresării la medic fiind infertilitatea (tabelul II).

Tabelul II. Caracteristicile clinice ale pacienților cu sindromul Klinefelter și concentrația spermatozoidilor în ejaculat

Număr ordine pacient	Kariotipul	Vârsta	Istoria infertilității	Testosteron 2.0-6.9 ng/ml	FSH 2.0-10.0 mIU/ml	LH 3.0-12.0 mIU/ml	Zile abținerea sexuală	Ejaculat Volum, ml	Sperma concentrație (mln/ml)
1	47,XXY	31	5	3.6	11	10	3	2,6	0
2	47,XXY	34	6	2.9	8.2	9.3	3	2,7	0
3	47,XXY	24	4	3.5	38.6	16.9	5	2,3	0
4	47,XXY	39	10	2.9	13.9	11	7	2,5	0
5	47,XXY	29	8	3.7	19.2	22	4	1,1	0
6	47,XXY	33	7	3.8	21.3	29	5	2,2	0
7	47,XXY	47	15	2.7	15.6	12	6	1,7	0

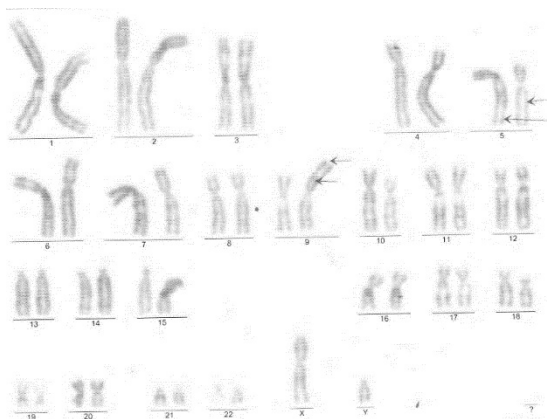


Figura 2. Pacient cu azoospermie cu kariotipul 46,XY,der(5),t(9;5)(9pter::5q23.3→ qter)

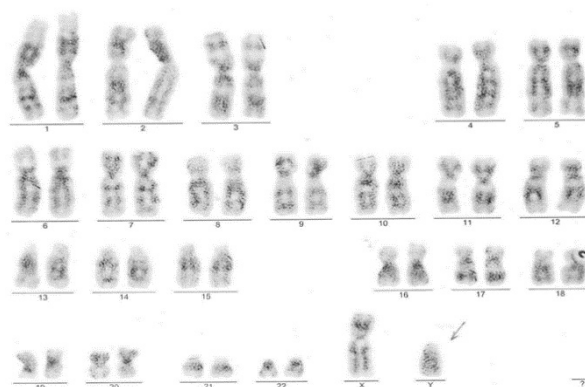


Figura 3. Kariotip 46,XYqh+ la bărbat cu azoospermie, vârsta 31 years

Deleții ale cromozomului Y au fost observate în regiunile AZFc la 2 pacienți (figura 4) cu caracteristici ale kariotipului normal, markerii lipsă fiind sY254 și sY255. Ambii au avut o istorie a infertilității mai mult de 5 ani, o ușoară creștere a hormonului foliculostimulant (FSH) și nivelul seric de testosteron a fost redus.

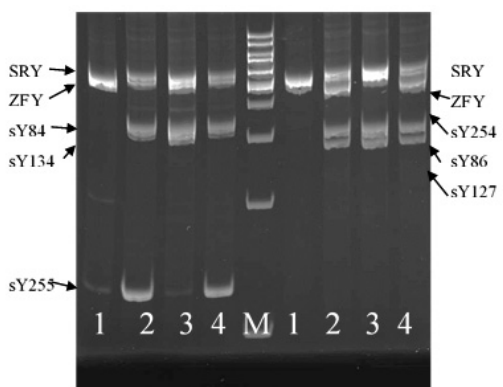


Figura 4. Rezultatul produșilor PCR din regiunile AZF ale cromozomului Y: 1 - control feminin; 2,4 - control masculin; 3 - pacient cu AZFc deleție

Microdeleții în fiecare regiune din AZFa-sY84, sY86; AZFb-sY124, sY134; AZFc-sY254, sY255 și prezența genei SRY și ZFY au fost detectate la pacientul cu tulburare testiculară XX de dezvoltare sexuală (figura 6). Rezultatele markerilor endocrini ai pacientului a arătat o creștere ușoară a hormonului foliculostimulant (FSH) de 11 mIU/ml (interval normal de 2,0-10,0 mIU/ml), concentrația de testosteron în ser fiind scăzută 1,3 ng/ml (interval normal de 2,0-6,9 ng/ml), în timp ce Hormonul luteinizant (LH) a fost în limitele normale 5.5 mIU/ml (intervalul normal este de 2,0-12,0 mIU/ml). Fenotipul și identitatea psihologică a pacientului de sex masculin, cu o înălțime și greutate în limitele normei, organele genitale caracteristice sexului masculin cu hipogonadism. Conform rezultatului spermogramei a prezentat azoospermie.

Doi bărbați au fost depistați ca purtători ai unei mutații genice CFTR-ΔF508 (figura 7), pentru calcularea riscului de recurență la descendenți au fost, de asemenea, investigate soțiile lor, care au fost homozigote.



Figura 5. Pacient cu kariotipul 46,XX la bărbat

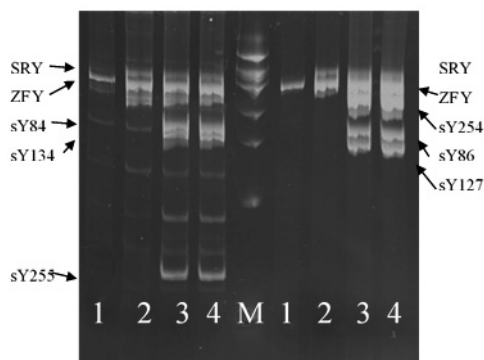


Figura 6. Electroforeograma analizei Multiplex PCR a regiunilor AZF de pe cromozomul Y: 1- control feminin; 2 - pacient cu deleția regiunilor AZF (a,b,c); 3,4 - control masculin

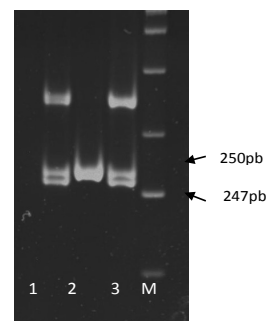


Figura 7. Electroforegrama pentru mutația ΔF508 în gena CFTR. 1,3 bărbat heterozigot, 2 bărbat homozigot

DISCUȚII

Frecvența aberațiilor cromozomiale la pacienții studiați este semnificativ mai mare - 24,4% (11/45), decât cea citată în alte surse bibliografice. Rezultatele studiului nostru sunt, desigur, datorate faptului că am investigat bărbații cu azoospermie. Este bine cunoscut faptul că anomaliile cromozomiale cresc odată cu scăderea numărului de spermatozoizi [9]. Anomaliile cromozomiale sexuale au predominat în 9 cazuri; spre deosebire anomaliile cromozomiale autozomale în 2 cazuri. Cea mai frecventă anomalie a cromozomilor sexuali a fost 47,XXY - 15,5% (7/45), (figura 1, tabelul II). Această incidență crescută a sindromului Klinefelter în rândul bărbaților azoospermici este de asemenea raportată în sursele bibliografice [10]. Vârsta medie a pacienților a fost de 33,8 (interval de 24 până la 47 ani), iar durata mediană a infertilității a fost de 7,8 (interval de 5 până la 15 ani) (tabelul II). Aceste cazuri reflectă realitatea, un număr mare de cazuri sunt detectate după pubertate la pacienții cu azoospermie ce consultă clinicile de infertilitate. Marea majoritate, mai mult de 90% din bărbații cu forma clasică 47,XXY, sunt azoospermici și nu ar putea să conceapă un copil în mod natural [7,11]. Cu toate acestea, în prezent, pacienții cu sindromul Klinefelter, inclusiv tipul non-mozaic, nu mai trebuie să fie considerați irevocabil infertili. ICSI oferă posibilitatea reproducerii chiar și atunci când spermatozoizii nu sunt prezenți în ejaculat, dar există riscul să conceapă urmași cu anomalii cromozomiale [12,13].

În studiul prezentat, un pacient a fost diagnosticat cu cariotip XX (figura 5). Sunt descrise în literatura de specialitate, două categorii ale acestui sindrom, SRY pozitivi la 80% dintre pacienți și SRY negativi la 20%. Cazul prezentat se referă, de asemenea, la categoria SRY pozitivi, gena SRY fiind detectată prin examinarea moleculară multiplex PCR (figura 6). Această afecțiune rară apare la aproximativ 1/20.000 și a fost denumită inițial - sindromul masculin XX, în anul 2005 a fost revizuită nomenclatura actuală de tulburare testiculară de dezvoltare sexuală (DSD). Datele din literatură descriu cazuri sporadice ale acestui sindrom, deși au fost de asemenea raportate cazuri familiale. Acest caz, a fost considerat, de asemenea, sporadic pe baza istoricului familial. Diagnosticul precoce al bărbaților XX este adesea ratat datorită dezvoltării relativ normale a organelor sexuale și a fenotipului. După pubertate majoritatea dintre ei prezintă hipogonadism, azoospermie și

infertilitate. Cazul nostru a fost diagnosticat la vârsta de 31 de ani datorită aceleiași cauze menționate anterior azoospermie și infertilitate. Posibilitățile de fertilitate la pacienții cu 46,XX sunt limitate. Doar următoarele opțiuni pot fi: înseminarea artificială cu spermă de la donator (AID) sau adopție.

Translocațiile autozomale echilibrate au fost raportate în sursele bibliografice de specialitate printre bărbații oligozoospermici și azoospermici [15]. În studiul curent s-au observat la un bărbat azoospermic 46,XY,der(5),t(9;5)(9pter::5q23.3→qter) (figura 2), frecvența fiind de 2,2% (1/45 de pacienți). Pacienții care sunt purtători de translocații echilibrate au fenotip normal, dar pot produce gameți anormali, cu potențialul ca acest fenotip anormal să fie moștenit de către un copil conceput prin ICSI [16].

Infertilitatea masculină este asociată în tot mai multe studii în ultimii ani cu polimorfismele cromozomiale. În studiul nostru au fost prezente la doi participanți 46,XYqh+ (figura 3), 46,XY, 14ps+. Rolul polimorfismelor cromozomiale în infertilitate a fost studiat anterior de către mulți autori și, în ciuda faptului că numărul lor a fost ridicat în cuplurile infertile, acest subiect continuă să fie o întrebare intrigantă, fără a avea o relevanță clinică pe deplin elucidată [17].

În studiul actual, microdelecțiile din regiunea AZF au fost detectate în 2 cazuri (4,4%) din cele 45 de bărbați azoospermici. Ambii pacienți au prezentat lipsa sY254 și sY255, care corespunde cu gena DAZ din regiunea AZFc (Figura 4). La nici un pacient nu au fost detectate deleții AZFa și AZFb. Ambele cazuri cu ștergeri au avut cariotip normal (46, XY). Familia genei DAZ (Deleted in Azoospermia) este raportată ca fiind cea mai frecventă genă ce prezintă deleții în regiunea AZF cu o frecvență de 13% la bărbații azoospermici, în concordanță bună cu rata microdelecțiilor de la 5% la 20% [18, 19, 20, 21]. Gena DAZ aparține unei familii de gene, care codifică proteinele ce se leagă la ARN fiind exprimate exclusiv în celulele germinale și controlează spermatogeneza. Delețiile locusului AZFc cauzează defecte ale spermatogenezei variind în severitate, de la azoospermie datorată celulelor Sertoli până la oligospermie [22].

Fibroza chistică (CF) este o afecțiune autosomal recesivă determinată de mutații în gena CFTR. În studiul de față s-au găsit doi bărbați ca purtători ai mutații genice CFTR- ΔF508 (figura 7). Mutația

$\Delta F508$ este cea mai frecventă mutație a genei CFTR cu frecvență în aproximativ 50-80% [23]. Pentru bărbații cu mutații CFTR, testarea partenerului feminin și consilierea genetică sunt importante înainte de ART. Astfel pentru calcularea riscului de recurență la descendenți au fost, de asemenea, investigate soțiile lor, care au fost homozigote.

INTRODUCTION

Infertility is a worldwide problem affecting 15% of couples of reproductive age which had unprotected intercourse. In half of these cases, a male causal factor can be responsible of infertility [1,2]. A great proportion of these patients, approximately 15%, are diagnosed as azoospermic and genetic factors explain 21-29% of them [3,4]. Chromosomal abnormalities are one of the major causes of azoospermia, in about 15% of azoospermic men, these rates being much higher than the frequency in the general population which is approximately 0.6%. The most common chromosomal abnormality in men with azoospermia is Klinefelter syndrome with prevalence of 10% [5]. Several thousands of genes are involved in normal sexual development, testis determination, and spermatogenesis. Nowadays, only a few have routine clinical importance, but

CONCLUZII

Studiul realizat evidențiază pentru toate cuplurile cu diagnosticul de infertilitate masculină cu azoospermie necesitatea testelor genetice și a consilierii înainte de folosirea tehnicilor de reproducere asistată. Acest lucru prezintă importanță pentru diagnosticul corect cât și tratamentul cuplurilor cu infertilitate.

*

**

their number is rising with the new generation of sequencing. There is special interest in the genes of the long arm of the Y chromosome since they play an essential role in spermatogenesis and testes development. Most of these genes are located in a specific region known as the azoospermia factor region (AZF). There are three genetic domains in AZF (AZFa, AZFb, AZFc) on the Y chromosome, and gene microdeletions in these regions have been shown to be associated with azoospermia or severe oligozoospermia [6]. Microdeletions on the Y chromosome are the most frequent known molecular-genetic cause of male infertility. The frequency of Y chromosomal microdeletions in nonobstructive azoospermia is about 10% and in severe oligozoospermia is 5% [7]. In men with obstructive azoospermia it is also proven the practical importance of the CFTR (cystic fibrosis

Table I. Primer sequences of the sequence-tagged-sites (STSs) used in the detection of AZF regions and gene SRY

STS	Primer sequence	Regions/ Locus	Size (bp)
sY84	F-AGA AGG GTC TGA AAG CAG GT R-GCC TAC TAC CTG GAG GCT TC	AZFa/ DYS 388	326
sY86	F-GTG ACA CAC AGA CTA TGC TTC R-ACA CAC AGA GGG ACA ACC CT	AZFa/DYS 148	320
sY127	F-GGC TCA CAA ACG AAA AGA AA R-CTG CAG GCA GTA ATA AGG GA	AZFb/DYS 218	274
sY134	F- GTC TGC CTC ACC ATA AAA CG R- ACC ACT GCC AAA ACT TTC AA	AZFb/DYS 224	301
sY254	F-GGG TGT TAC CAG AAG GCA AA R-GAA CCG TAT CTA CCA AAG CAG C	AZFc/DAZ	400
sY255	F-GTT ACA GGA TTC GGC GTG AT R-CTC GTC ATG TGC AGC CAC	AZFc/DAZ	126
sY14	F-GAA TAT TCC CGC TCT CCG GA R-GCT GGT GCT CCA TTC TTG AG	Yp/SRY	472
sY14	F-ACCRCCTGTACTGACTGTGATTACAC R-GCACYTCTTTGGTATCYGAGAAAGT	Yp/ZFY	495

transmembrane conductance regulator) gene, which mutations cause cystic fibrosis and absence of vas deferens. Men with azoospermia caused by some of these genetic abnormalities can undergo sperm retrieval techniques and potentially father their own children. Using assisted reproductive technologies such as intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and testicular sperm extraction (TESE) can bypass the natural selection, may result in transmission of genetic disorders to the offspring [8].

THE PURPOSE

To determine chromosomal variations, Y-chromosome microdeletion of the AZF and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in infertile men, before assisted reproductive techniques (ART).

MATERIALS AND METHODS

In this study we investigated 45 infertile men during genetic counseling among infertile couples referred for ART treatment, prior to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). All patients signed an informed consent, approved by the local Ethics Committee and the study was performed according to the Helsinki declaration II. The 45 infertile men were azoospermic according to semen analyses following a 2-7 days' period of sexual abstinence, according to the World Health Organization (WHO, 2010) guidelines for semen analysis. Criteria for including patients were fulfilled if they presented with azoospermia, raised or normal levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone.

Karyotype analysis was performed on peripheral lymphocyte cultures using standard cytogenetic methods- G-banding. After 72 hours culturing, the cells were harvested, hypotonised and fixed using methanol. The metaphases were spread on slides.

At least 10 metaphases were analyzed per individual and in cases of suspected of abnormalities the number of metaphases was increased. Chromosomal abnormalities were reported according to the recommendations of the International System for Chromosome Nomenclature (ISCN 2016).

Genomic DNA was isolated according to standard procedure from peripheral blood samples and used to analyze AZF microdeletions and CFTR gene by PCR. The sequence-tagged sites used were sY84 and sY86 (AZFa), sY127 and sY134 (AZFb), sY254 and sY255 (AZFc), and SRY and ZFX/ZFY (controls). Specific primers used for multiplex mix and the expected PCR product lengths are shown in Table I. Two common mutations of the CFTR gene were tested ΔF508 and G542X.

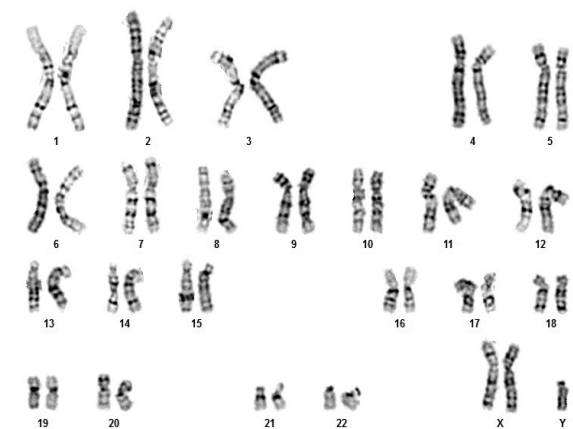


Figure 1. Patient with Klinefelter syndrome classical form 47,XXY with age 33 years

RESULTS

Of 45 cases of infertile men with azoospermia, 34 had normal karyotype (46, XY). In 11 cases chromosomal abnormalities have been found, including 9 cases of the sexual chromosomes and 2 cases of the autosomal chromosomes abnormalities.

Table II. Clinical features of patients with Klinefelter's syndrome and spermatozoa in the ejaculate

Number of patient	Karyotype	Age	History of infertility	Testosterone 2.0-6.9 ng/ml	FSH 2.0-10.0 mIU/ml	LH 3.0-12.0 mIU/ml	Sexual abstinence	Ejaculate Volume, ml	Sperm (mln/ml)
1	47,XXY	31	5	3.6	11	10	3	2,6	0
2	47,XXY	34	6	2.9	8.2	9.3	3	2,7	0
3	47,XXY	24	4	3.5	38.6	16.9	5	2,3	0
4	47,XXY	39	10	2.9	13.9	11	7	2,5	0
5	47,XXY	29	8	3.7	19.2	22	4	1,1	0
6	47,XXY	33	7	3.8	21.3	29	5	2,2	0
7	47,XXY	47	15	2.7	15.6	12	6	1,7	0

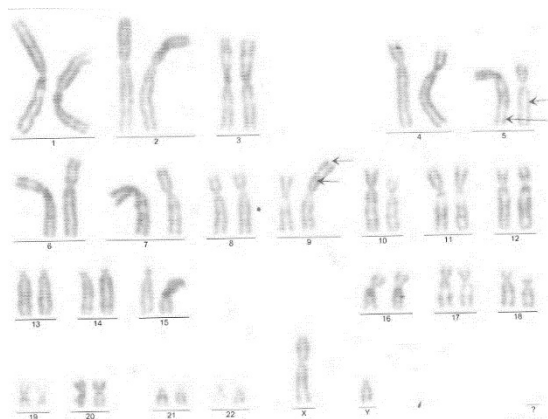


Figure 2. Patient with azoospermia with karyotype 46,XY,der(5),t(9;5)(9pter::5q23.3→qter) in azoospermic men, age 31 years

The most common abnormality of the sexual chromosomes was Klinefelter syndrome in 7 cases (figure 1, table 2) with classical form 47,XXY. As well we detected a rare case of sexual inversion in the man with karyotype 46,XX (figure 5), 1 patient with balanced autosomal rearrangement 46,XY,der(5),t(9;5)(9pter::5q23.3→qter) (figure 2), and 2 persons with chromosomal polymorphism 46,XYqh+ (figure 3), 46,XY,14ps+.

Most patients with Klinefelter syndrome were significantly taller than patients with normal karyotypes. As well they presented small, firm testes, hypogonadism and gynecomastia. The average age of patients with Klinefelter syndrome was 33.8, the main reason for consulting was infertility (Table II).

Deletions of Y chromosome were seen in the AZFc regions of 2 patients (figure 4) with features of normal karyotype, deleted markers were sY254 and sY255. Both had history of infertility more than 5 years, slight increase in follicle stimulating hormone (FSH) and serum testosterone concentration was reduced.

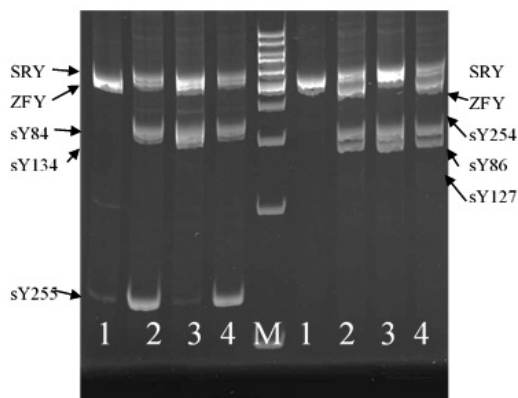


Figure 4. PCR production result from AZF regions of chromosome Y: 1 - control female; 2,4 - male control; 3 - patient with AZFc deletion

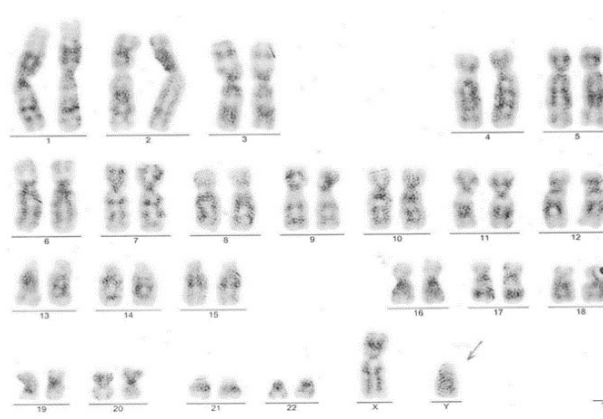


Figure 3. Karyotype 46,XYqh+ in azoospermic men, age 31 years

Microdeletions in each region of AZFa-sY84, sY86; AZFb-sY124, sY134; AZFc-sY254, sY255, and presence of gene SRY and ZFY were detected in the patient with XX testicular disorder of sex development (figure 6). The results of endocrine markers of the patient were as follows: slight increase in FSH of 11.5 mIU/ml (normal range of 2.0-10.0 mIU/ml); serum testosterone concentration 1.3 ng/ml (normal range 2.0-6.9 ng/ml); while luteinizing hormone (LH) was in the normal range of 5.5 mIU/ml (normal range 2.0-12.0 mIU/ml). The phenotype and psychological identity of the patient were male, height and weight being within the norm limits, genital organs characteristic of male sex with hypogonadism. The result of spermogram presented azoospermia.



Figure 5. Patient with 46,XX karyotype in male

Two men have been found as carriers of a CFTR gene mutation ΔF508 (figure 7); for calculating the risk of recurrence in offspring were also investigated their spouses, who were homozygous.

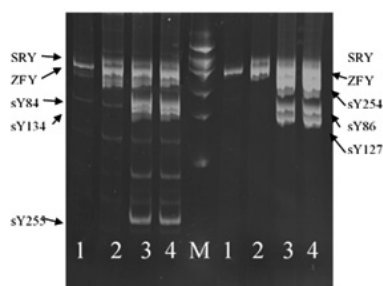


Figure 6. Results of electrophoresis in multiplex PCR of AZF regions of Y chromosome: 1 - female control; 2, 4 - male control; 3 - patient with AZFc deletion

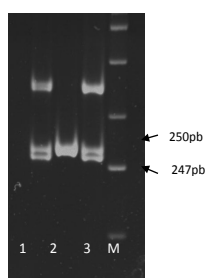


Figure 7. Results of electrophoresis for the mutation of $\Delta F508$ in the CFTR gene. 1.3 heterozygous man, 2 male control

DISCUSSION

The frequency of chromosomal aberration in our patients are significantly higher - 24,4% (11/45), than the one quoted in other bibliographic sources. The results of our study are, of course, due to the fact that we investigated men with azoospermia. It is well known that chromosomal abnormalities increase with decreasing sperm counts [9]. Sex chromosomal anomalies were predominant with 9 cases than autosomal chromosome anomalies in 2 cases. The most common abnormality of the sexual chromosomes was 47, XXY - 15,5% (7/45), (figure 1, table II). This high incidence of Klinefelter's syndrome among azoospermic men is also reported in bibliographic sources [10]. The median patients age was 33.8 (range 24 to 47) years, and their median duration of infertility was 7.8 (range 5 to 15) years (table 2). These cases reflected reality that a large number of cases are detected after puberty among patients with azoospermia presenting to infertility clinics. The large majority, more than 90% of nonmosaic 47, XXY males, are azoospermic and would not be able to naturally conceive [7,11]. However, nowadays patients with Klinefelter's syndrome, including the non-mosaic type, need no longer be considered irrevocably infertile. ICSI offers the opportunity for reproduction even when spermatozoa are not present in the ejaculate, but they risk producing offspring with chromosomal abnormalities [12,13].

In the current study, one patient was diagnosed with XX karyotype (figure 5). The two categories of this syndrome are described in the literature, SRY positive in 80% of patients and 20% in SRY negative. The case presented also refers to the SRY positive category, with the SRY gene being detected by the

multiplex PCR molecular examination (figure 6). This rare condition occurs in approximately 1/20,000 and was initially named - XX male syndrome, in 2005 was revised its current nomenclature of 46,XX testicular disorder of sex development (DSD) [14]. Literature data describe sporadic cases of this syndrome, although family cases have also been reported. In this case, it was also considered sporadic on the basis of family history. Early diagnosis of XX in male is often missed due to the relatively normal development of sexual organs and the phenotype. After puberty majority of them presented hypogonadism, azoospermia and infertility. Our case was diagnosed at the age of 31 due to the same cause mentioned above azoospermia and infertility. With 46,XX DSD, the fertility possibility are restricted. The following options can be artificial insemination with donor semen (AID) or adoption.

Balanced autosomal translocations has been reported in bibliographic sources among oligozoospermic and azoospermic men [15]. In the present study reciprocal translocations 46,XY,der(5),t(9;5)(9pter::5q23.3→qter) (figure 2) were seen in one azoospermic men, the frequency being 2.2% (1/45 patients). The patients that are carriers of balanced translocations have normal phenotype but may produce unbalanced gametes with the potential for this unbalanced phenotype to be inherited by an ICSI-derived child [16].

Male infertility is associated in more and more studies in recent years with chromosomal polymorphisms. In our study they were present in two participants 46,XYqh+ (figure 3), 46,XY,14ps+. The role of chromosomal polymorphisms in infertility has been studied previously for many authors and despite of being overrepresented in infertile couples, this subject continues to be an intriguing question, without having a fully elucidated clinical relevance [17].

In the current study, AZF microdeletions was detected in 2 (4.4%) of 45 azoospermic cases. Both patients presented the loss of sY254, and sY255, that corresponded with DAZ gene from AZFc region (Figure 4). AZFa and AZFb deletions have not been detected in either patient. Both cases with deletions had normal karyotype (46,XY). The DAZ (Deleted in Azoospermia) gene family is reported to be the most frequently deleted AZF candidate gene with the frequency of 13% in azoospermic men, in good agreement with the 5% to 20% rate of microdeletions [18, 19, 20, 21]. The DAZ gene

belongs to a gene family, that encodes RNA-binding proteins that are exclusively expressed in the germ cells and control spermatogenesis. Deletions of the AZFc locus cause spermatogenic defects varying in severity, ranging from azoospermia due to Sertoli cell-only to oligozoospermia with different testicular phenotype [22].

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal-recessive disorder caused by mutations in the CFTR gene. In the present study have been found two men as carriers of a CFTR gene mutation- $\Delta F508$ (figure 7). The $\Delta F508$ mutation is the most common mutation of CFTR gene with frequency in about 50– 80% [23].

For men with CFTR mutations, female partner testing and genetic counseling is important prior to ART. For calculating the risk of recurrence in offspring were also investigated their spouses, who were homozygous.

CONCLUSION

This study highlights for all couples with the diagnosis of male infertility with azoospermia the need of genetic testing and counseling prior to employment of assisted reproduction techniques. This is important for providing a firm diagnosis and fertility treatment to couples with infertility.

BIBLIOGRAPHY

- O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):1-12
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26;13:37.
- Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod*. (Oxford, England) 2002;17:13-16.
- Lee JY, Dada R, Sabanegh E, Carpi A, Agarwal A. Role of genetics in azoospermia. *Urology*. 77(3):598-601.
- Özlem Okutman. Genetics of male infertility: genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. *Reproductive Biology*. Université de Strasbourg, 2015. English. fNNT: 2015STRAJ049ff.
- Jadranka Sertiæ, Petar Cvitkovïæ, Angela Myers, Randall K. Saiki, Ana Stavljena Rukavina. Genetic Markers of Male Infertility: Y Chromosome Microdeletions and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Gene Mutations. *Croatian Medical Journal*. 2001; 42(4):416-420.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006; 22:133-41.
- Georgiou I, Syrrou M, Pardalidis N, et al. Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian J Androl*. 2006;8:643-73.
- Gary L Harton and Helen G Tempest. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian Journal of Andrology* (2012) 14, 32–39
- M. Akgul & F. Ozkinay & D. Ercal & O. Cogulu & O. Dogan & B. Altay & E. Tavmergen & C. Gunduz & C. Ozkinay, Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: Report and review, *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:119–122
- C.M. Smyth, W.J. Bremner, Klinefelter syndrome, *Arch. Intern. Med*. 158 (12) (1998) 1309–1314.
- Fabio Lanfranco, Axel Kamischke, Michael Zitzmann, Eberhard Nieschlag, Klinefelter's syndrome, *The Lancet Volume 364, Issue 9430, 2004, 17–23 July, 273-283*
- Ron-El R, Strassburger D, Gelman-Kohan S, Friedler S, Raziël A, Appelman Z. A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. *Hum Reprod* 2000;15:1804–6.
- I.A. Hughes, C. Houk, S.F. Ahmed, P.A. Lee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group, Consensus statement on management of intersex disorders, *J. Pediatr. Urol.* 2 (3) (2006) 148–162.
- M. Balkan, S. Tekes, A. Gedik, Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey, *J Assist Reprod Genet* (2008) 25:559–565.
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70: 397-411
- Denise Maria Christofolini1, Fernanda Abani Mafra, Rubens Pedrenho Neto, Raphael Augusto Saab de Almeida Barros, Aline Amaro dos Santos, Carla Peluso, Marcello Machado Gava, Milton Ghirelli-Filho, Bianca Bianco and Caio Parente Barbosa, Correlation between Chromosomal Variants and Male Infertility in a Population of Brazilian Infertile Men, *Reproductive System and Sexual Disorders*: 2012, 1:1
- Briton-Jones C, Haines CJ. Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. *Hong Kong Med J*. 2000;6:184–9.
- Ferlin A, Moro E, Garolla A, Foresta C. Human male infertility and Y chromosome deletions: role of AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. *Hum Reprod*. 1999;14:1710–6. doi:10.1093/humrep/14.7.1710
- Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y-chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10: 383-93.
- Vogt PH, Edelmann A, Hirschmann P, K-hler MR. The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq1 1: function and analysis in spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:685-93.
- J. A. Loginova, I. I. Nagornaya, S. A. Shlikova, L. I. Petrova, M. V. Ribakova, T. V. Kuznetsova and V. S. Baranov, Molecular Genetic Analysis of Y-Chromosome Microdeletions in Men with Severe Spermatogenic Defects, *Molecular Biology*, Vol. 37, No. 1, 2003, pp. 67–73.
- Grangeia A, Niel F, Carvalho F, Fernandes S, Ardalan A, Girodon E, et al. Characterization of cystic fibrosis conductance transmembrane regulator gene mutations and IVS8 poly(T) variants in Portuguese patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*. (Oxford, England) 2004;19:2502-2508

Aspecte clinico-genetice în distrofiile musculare progresive

Clinical genetic aspects in progressive muscular dystrophies

Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Stela Racoviță^{1,2}, Nadejda Burac¹, Nadejda Lupușor¹, Corina Grîu¹, Ludmila Cuzneț^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Vladimir Egorov², Cornelia Călcîi^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

REZUMAT

Distrofiile musculare progresive (DMP) reprezintă un grup de patologii genetice, cu diferit mod de transmitere ereditară ce se manifestă prin slăbiciune musculară progresivă, tulburări motorii și afectarea sistemelor scheletale, cardiac și respirator cu un diferit grad de severitate a bolii. DMP pot fi împărțite în mai multe grupuri, printre care menționăm: DMP Duchenne și Becker; Emery-Dreifuss; distală; facioscapulo-humerală; oculofaringiană; de centură etc. Actualmente, genele și produsele lor proteice care provoacă cele mai multe dintre aceste tulburări au fost identificate. Aspectele clinico-genetice sunt esențiale pentru stabilirea unui diagnostic precis, pentru consilierea genetică a familiilor din grupul de risc sporit și diagnosticul prenatal în vederea profilaxiei acestora. În acest articol, sunt prezentate două cazuri clinice a doi băieți cu DMP Duchenne și DMP forma centurilor, la care s-a evidențiat varietatea caracteristicilor clinico-genetice din DMP.

Cuvinte cheie: distrofie musculară progresivă, transmitere ereditară

SUMMARY

Progressive Muscle Dystrophies (PMD) is a group of genetic pathologies, with different type of hereditary transmission, manifested by progressive muscular weakness, motor disorders and impaired skeletal, cardiac and respiratory systems with a different degree of severity of the disease. PMD can be divided into several groups, e. g., PMD Duchenne-Becker, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, distal facioscapulohumeral muscular dystrophy, oculopharyngeal muscular dystrophy, Limb-girdle muscular dystrophy, etc. Nowadays, genes as well as protein products that implicated in most of these disorders have been identified. Clinical genetic aspects are essential for establishing a correct diagnosis, for the genetic counseling of families from high risk group and for prenatal diagnosis keeping in mind the prophylactic aspects. In presenting article, two clinical cases are presenting of two boys of small age with PMD Duchenne and limb-girdle PMD, which can demonstrate the polymorphism of clinical-genetic characteristics of PMD.

Key words: progressive muscle dystrophies, hereditary transmission

Distrofiile musculare progresive (DMP) reprezintă un grup vast de tulburări genetice ce se manifestă prin creșterea progresivă a slăbiciunii musculare, cauzând pareze, contracturi ale mușchilor, deformarea coloanei vertebrale, afectarea altor sisteme, cum este cel cardiac și respirator [1]. Fiind un grup eterogen de tulburări moștenite, DMP prezintă caracteristici clinice similare și modificări distrofice determinate prin biopsia musculară.

DMP se caracterizează prin slăbirea progresivă și pierderea masei musculare. În această boală, genele (mutațiile) anormale interferează cu producerea de proteine necesare pentru a forma mușchii sănătoși.

Există diverse tipuri de DMP[1]. Simptomele cele mai comune încep în copilărie, mai ales la băieți. În alte tipuri manifestările clinice nu apar până la maturitate. Nu există nici un remediu pentru tratamentul distrofiilor musculare. Cu toate acestea, medicamentele și terapia pot ajuta la gestionarea simptomelor și la încetinirea evoluției bolii.

Unele dintre cele mai frecvente tipuri de DMP includ: DMP Duchenne – una dintre cele mai comune și severe forme, afectează de obicei băieții în copilărie, persoanele cu această afecțiune vor supraviețui, de obicei, până la 20 sau 30 de ani; distrofia miotonică – o formă care se poate dezvolta la orice vârstă [2].

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul Național de Epileptologie, Republica Moldova

Adresa de corespondență:

Mariana Sprincean, e-mail: marianasprincean@yahoo.com

¹ State University of Medicine and Pharmaceutics „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republic of Moldova

² Municipal Scientific and Practical Institute Mother and Child, Republic of Moldova

³ National Centre of Epileptology, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Mariana Sprincean, e-mail: marianasprincean@yahoo.com

Speranța de viață nu este întotdeauna afectată, dar persoanele cu o formă severă de distrofie miotonică ar putea avea un prognostic nefavorabil pentru viață; DMP facioscapulohumerală – se poate dezvoltă în copilărie sau la maturitate, progresează încet și, de obicei, nu pune viața în pericol; DMP Becker este strâns legată de DMP Duchenne, dar se dezvoltă mai târziu în copilărie și este mai puțin gravă, speranța de viață nu este, de obicei, afectată la fel de mult; DMP forma centurilor – un grup de afecțiuni care se dezvoltă frecvent în copilăria târzie sau la maturitatea precoce, unele variante pot progresa rapid și pot pune viața în pericol, în timp ce altele se dezvoltă încet; DMP Emery-Dreifuss – se dezvoltă în copilărie sau la maturitatea precoce, majoritatea persoanelor cu această afecțiune vor supraviețui până la vârsta de adult tânăr [3].

DMP cauzează un handicap ireversibil și duc la scăderea speranței de viață. În formele avansate, pacienții cu DMP au nevoie de îngrijiri și supraveghere permanentă.

SCOPUL LUCRĂRII

Elucidarea aspectelor clinico-genetice ale distrofiei musculare progresive Duchenne și distrofiei musculare forma centurilor și prezentarea a două cazuri clinice.

MATERIALE ȘI METODE

Lucrarea a fost elaborată în baza review-ului literaturii de specialitate, utilizând manuale și articole publicate în PubMed, la fel, sunt descrise două cazuri clinice a doi copii ce suferă de distrofie musculară progresivă Duchenne și distrofie musculară forma centurilor.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Sinteza datelor literaturii denotă existența mai multor forme de distrofii musculare progresive. Astfel, DMP se clasifică conform modului de transmitere în următoarele tipuri (Adaptare după David Gardner-Medwin) [12]:

Distrofii musculare X-linkate recesive

- Duchenne (forma severă)
- Becker (forma benignă)
- Distrofia musculară benignă cu contracturi timpurii
- Scapuloperoneală (Emery-Dreifuss)

Distrofii musculare X-linkate dominante

- Miopatia ereditară feminină

- Distrofii musculare autosomal recesive
- Distrofia musculară forma centurilor: LGMD2A-2W
- Miopatia mușchilor cvadriiceps
- Miopatia ereditară autosomal-recesivă la copii
- Distrofia musculară congenitală
- Distrofia musculară distală la adult: Nonaka, Miyoshi
- Distrofia musculară oculofaringiană (mai puțin întâlnită formă AR)

Distrofii musculare autosomal dominante

- Miopatia scapuloperoneală autosomal-dominantă
- Distrofia musculară proximală autosomal-dominantă cu debut tardiv
- Distrofia musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Dejerine)
- Distrofia musculară miotonică (Steinert)
- Distrofia musculară forma centurilor: LGMD1A-1H
- Distrofia musculară distală la adult: Welander, Udd, Markesbery-Griggs, Laing.
- Distrofia musculară oculofaringiană
- Distrofia musculară distală cu debut în copilărie

Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o tulburare ereditară X-linkată recesivă care afectează 1:3500 nou-născuți de sex masculin, cauzată de mutații în gena distrofinei - *cea mai mare genă umană*. Distrofina este prezentă în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei conduc la degenerarea componentelor citoplasmatici, ceea ce duce la moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne și Miodistrofia Becker. Distrofia musculară Duchenne este cea mai frecventă formă gravă de distrofie musculară. Gena DMD este localizată la nivelul benzii Xp21 [4]. Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină-distrofina [5]. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe brațul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate are 2-10⁶ nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16 000 de baze nucleotide. Gena DYS are 79 de exoni și 7 promotori, iar 14 kb sunt transcrise în ARNm. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutații. Proteina distrofina este constituită din:

- a) partea I – asemenea *a*-acetinei (240a-a). Este o proteină citoscheletică legată cu alte proteine

membranare și este importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de *DMB*;

b) partea a II-a – este ca un pilon; verigă de legătură între partea I și a III-ea. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, prin porțiuni pericentrice – forma clasică a *DMB*;

c) partea a III-a – e bogată în cisteină; deleția ei cauzează *DMD*;

d) partea a IV-a – C terminală are o structură unică. Porțiunea proximală e importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la *DMD*, la modificarea porțiunii caudale apare forma neprogresivă *DMB* [6].

Distrofina este legată de un grup de glicoproteine: DAG-ul (distrofina asociată glicoproteinelor) constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de la această conexiune, făcând fragilă membrana celulară, putând astfel explica eliberarea enzimelor musculare (CFK), a căror procent măsurat în plasmă este crescut [7].

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu se produce. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu-și asigură funcția sa, decât parțial.

Manifestări clinice: Primele semne clinice ale bolii apar până la vârsta de 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi și sări. Iar semnele clinice mai evidențiate apar la 2-3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofie a mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofiere a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofia poate afecta și mușchii feței, mușchii deltoizi, abdominali și mușchii limbii [8].

Se poate asocia hiperlordoza și „scapulae alatae”. Procesul atrofice poate afecta miocardul (miocardiopatii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, explicând cauza letalității înalte. Apar dereglări motorice gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intellectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare a mușchilor și retardul mental. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui, respiratori [9,10].

Caz clinic 1:

Pacientul A. D. Vârsta 6 ani. Acuze: obosește repede, nu poate sări, nu poate alerga, mersul este

legănat, întâmpină dificultate în a se ridica în picioare fiind în poziție șezândă sau fiind aplecat (semnul Gowers), are dureri în articulații.

Anamneza bolii: mama pacientului menționează că primele semne au apărut la vârsta de 3 ani, pacientul obosea repede, era capricios, mereu cerea să fie luat în brațe, însă în urma adresării la medic patologia n-a fost suspectată. În noiembrie 2018 a fost consultat de specialiști la IMSP Institutul Mamei și Copilului, a fost administrat tratament la domiciliu. În ianuarie 2019 pacientul este internat în staționarul de Neurologie pentru investigații și tratament.

Anamneza vieții: patologii concomitente: amigdalită cronică decompensată, artrită reumatoidă. Anamneza heredocolaterală: ne semnificativă.

Examen neurologic: reflexele osteotendinoase abolite, forța musculară în membre – 3 p. Mersul – „de rață”. Se constată pseudohipertrofia mușchilor gastrocnemieni. Lordoză lombară (fig. 1).



Fig. 1. Pseudohipertrofia mușchilor gambei în distrofia musculară progresivă Duchenne

Diagnostic clinic: Miopatie primară. Distrofie musculară progresivă Duchenne. Tulburări motorii severe.

Investigații de laborator: Limfocite – 55,1 % (30 - 50 %); Hematocritul – 37 % (31 - 35 %); VSH – 15 mm/h (4- 12 mm/h); Glucoza – 4,6 mmol/l; ALAT – 294 U/l (1-49 U/l); ASAT – 201 U/l (1-46 U/l); Creatinkinaza (CK) MB – 833 U/l, (0-25 U/l); Creatinkinaza totală – 14 740 U/l (24-195 U/l); Lactatdehidrogenaza (LDH) – 1934 (200-400 U/l); Calciu seric – 2.28 mmol/l (2,2-2,25 mmol/l); Proteina C reactivă – 6 mg/l; Antistreptolizina O – 600 U/ml; Factorul reumatoid – 8 UI/ml.

Prin Testul genetic s-a determinat: deleția exonilor 45-52 în gena distrofinei.

Electrocardiografie (ECG): FCC = 77 b/min, AEC – verticală.

Ultrasonografia organelor interne: Ficatul: LD – 103 mm, L st. 47 mm, V. Portă – 7,5 mm. Ecogenitate crescută difuz. Vezica biliară: 66x23 mm, conținut omogen, Pancreasul: 14x11x13 mm, ecogenitate crescută difuz. Concluzie: Hepatomegalie. Schimbări difuze în ficat și pancreas.

Electroneiromiografia (ENMG): amplitudinile potențialelor de acțiune ale mușchilor sunt reduse, sunt prezente blocuri de conducere.

Proceduri terapeutice efectuate în staționar: Terapie stimulativă indicată de fizioterapeut: electroforeză cu sol. Acid Nicotinic 1% la membrele inferioare, kinetoterapie.

Tratamentul la domiciliu: Davita Bone – 1 tab. o dată/zi timp de 3 săptămâni, Biolana Omega 3 – 1 caps. de 2 ori/zi timp de 1 lună, Coenzima Q10 60 mg cite 1 caps/zi, Benevion 1 tab./zi.

Prognostic: Pacienții cu DMD sunt dependenți de scaunul cu roțile de la vârsta de 12 ani. Decedază de insuficiență respiratorie sau cardiacă în jurul vârstei de 25 ani. O altă problemă – întârzierea neurodezvoltării, observată în primele luni sau ani de viață. Deficiențele cognitive prezente la circa 1/3 din pacienții cu DMD (mai frecvent la pacienții cu mutații în exonul 44 și exonul 63). Aceste izoforme sunt componente structurale ale neuronilor, celulelor gliale și celulelor Schwann.

Miodistrofia Becker este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți [11]. Această boală poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau de o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar numai după vârsta de 10-15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatiile. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită, dar într-o măsură mai mică decât în *DMD* [12].

Forma ușoară a *DMB* se datorează faptului că are loc dereglarea sintezei distrofinei într-o măsură mai mică, aici are loc sinteza unei cantități micșorate de distrofina, sau sinteza unei distrofine anormale.

Diagnostic:

a) biochimic se depistează un nivel ridicat al creatininfosfokinazei (10-100 de ori) în serul sangvin;

b) diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, prin metoda indirectă;

c) diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sanguin (CPK); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu cercetarea distrofinei [13].

Distrofia musculară progresivă (DMP) forma centurilor este o formă de afectare a fibrelor musculare

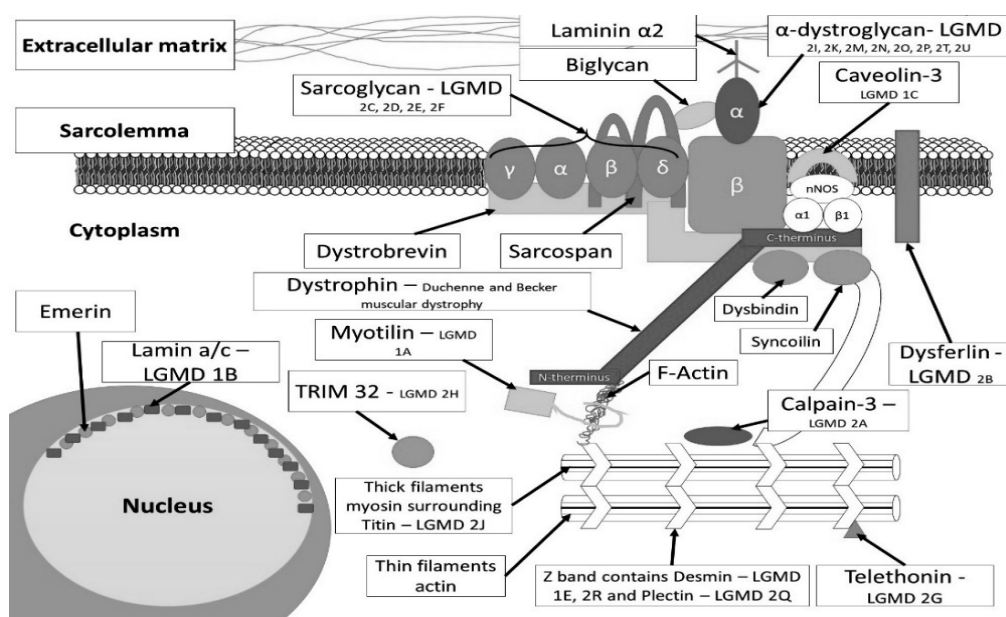


Fig. 2. Structura complexului proteic asociat cu distrofina și organizarea altor proteine asociate cu DMP forma centurilor implicate în patogeneza DMP, adaptată după Nowak K.J., Davies K.E., Cotta A., Murphy A.P

care implică musculatura centurilor (la nivelul umerilor sau pelvică). Include peste treizeci de subtipuri, care sunt clasificate în dominantă autosomală (1A-1H) și recesivă (2A-2W). Afectează 1:14 500 - 45 000 de persoane [14] (fig. 2).

Severitatea, vârsta de debut și manifestările clinice pot varia în funcție de subtipurile caracteristice. În fazele timpurii, pacienții afectați pot avea un mers greoi, dificultăți în a alerga. Slăbiciunea musculară poate determina modificări ale posturii și ale coloanei vertebrale cu apariția lordozei sau scoliozei [13].

Caz clinic 2:

Pacientul M.A., vârsta - 17 ani. **Acuze:** tulburări de mișcare, slăbiciune musculară, hipotrofia mușchilor centurilor scapulare și pelviene, a mușchilor coapsei, astenie permanentă, dispnee (fig.3).

Istoricul bolii: Primele semne au apărut la vârsta de 5 ani. Băiatul a fost diagnosticat cu DMP forma centurilor la vârsta de 7 ani prin examenul ENMG.

Istoricul vieții: La începutul copilăriei s-a dezvoltat în conformitate cu vârsta. La 5 ani au apărut primele semne ale bolii: dificultăți la mers, băiatul n-a reușit să alerge și să sară. În prezent deține grad sever de invaliditate și cardiomiopatie.

Anamneza bolii: Rudele băiatului nu au tulburări genetice.

Examen neurologic: Reflexe abolite, forță musculară în membrele inferioare - 3p, membre superioare - 4p. Mersul - paretic. Mușchii coapsei sunt atrofiați.

Investigații biochimice: CK totală - 486 U / l, CK MB - 36 U / l, LDH - 358 U / l.

ENMG: creșterea bilaterală a latenței F la nivelul fibrelor nervului tibial posterior, accentuare pe stânga.

EKG: Ritmul cardiac - 86b / min, axa electrică a inimii - atrium vertical drept, extins.

Diagnosticul clinic: Distrofie musculară progresivă, forma centurilor. Tulburări motorii, deficit motor sever. Cardiomiopatie.

Tratament: terapie simptomatică, fizioterapie, kinetoterapie.

Terapia genică în distrofiile musculare progresive:

a) Gena distrofinei încorporată în plasmide. Injectare în mușchiul radial al plasmidelor ce conțin gena distrofinei. Expresia genei distrofinei se atestă la 6 din 9 pacienți;

b) Vectori adenovirali cu gena distrofinei. Prezența unui *răspuns inflamator* din cauza proteinelor din capsida virală. Microgene, în care sunt micșorate domeniile terminale amino- și carboxil, și unele domenii din interior;

c) Exon-skipping: Eteplirsen, Ataluren. Oligonucleotidele antisens inhibă expresia genei prin hibridizarea la secvențele de ARNm în regiuni specifice. Evitarea regiunilor cu mutații frame-shift, și sinteza proteinei fără domeniile defecte [14].

CONCLUZII

DMP reprezintă un grup de tulburări de dezactivare cu multe caracteristici fenotipice, care sunt dificil de diagnosticat în fazele timpurii ale bolii. Patogeneza DMP este foarte complexă, fiind determinată de gena mutantă care produce o proteină afectată, ducând la deteriorarea complexului proteic asociat cu distrofina și celule musculare. Cazurile clinice descrise ale băieților cu DMD și DMP forma centurilor au permis evidențierea varietății caracteristicilor clinice ale bolii. Consilierea genetică și planificarea familială ar trebui să fie un obiectiv principal în familiile cu risc sporit pentru DMP.



Fig. 3 Distrofia musculară progresivă, forma centurilor

*
* *

Progressive Muscle Dystrophies (PMD) are a large group of genetic disorders manifested by progressive muscle weakness which causes paresis, muscle contractions, vertebral deformation, pathological changes in other organ systems, such as cardiac and respiratory disorders [1]. As a heterogeneous group of inherited disorders, PMD exhibits similar clinical features and dystrophic changes which can be revealed by muscle biopsy.

PMD are characterized by progressive muscle weakness and muscular devastation. In these pathologies defective or mutant genes producing defective protein products which are needed for normal function of muscles. There are various types of PMD [1]. The most prevalent symptoms usually occurs in childhood, especially in boys. In other types, clinical manifestations do not occur until adulthood. There is no remedy for the treatment of muscle dystrophy. However, medications and therapy can help manage symptoms and slow the course of the disease.

Some of the most common types of PMD include PMD Duchenne – one of the most common and severe pathology which affects boys in childhood, with life expectancy usually no more than 20 or 30 years, myotonic dystrophy, which can develop at any age [2]. Life expectancy usually not decreased, but in severe form of myotonic dystrophy could be associated with an unfavorable prognosis for life; facioscapulohumeral PMD, which can develop in childhood or adulthood, progresses slowly and usually are not life-threatening; Becker PMD is closely related to Duchenne PMD, but develops later in childhood and is less severe, life expectancy is not affected seriously; Limb-girdle PMD are a group of conditions which develop frequently in late childhood or adolescence, some types can quickly progress and are life-threatening, while others develops more slowly; Emery-Dreifuss PMD develops in childhood or early adulthood, most people with this condition will survive until the age of early adulthood [3].

PMD leads to persistent disability and is a reason of decreased in life expectancy. In advanced stages, patients with PMD need in permanent care and supervision.

SCOPE OF THE PRESENTING WORK

The elucidation of the clinical-genetic aspects of Duchenne progressive muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy and presentation of two clinical cases.

MATERIALS AND METHODS

The presenting work was elaborated on the basis of the review of literature, using manuals and articles published in PubMed, as well as two clinical cases of children suffering from Duchenne progressive muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy.

RESULTS AND DISCUSSION

The Synthesis of literature data denotes the existence of several types of progressive muscle dystrophies. Thus, PMD classified according to the mode of transmission in the following types (Adopted from David Gardner-Medwin) [12]:

X-linked recessive muscular dystrophies:

- Duchenne PMD (severe type)
- Becker PMD (benigne type)
- Benign muscular dystrophy with early contractures
- Scapulo-peroneal muscular dystrophy (Emery-Dreifuss)

X-linked dominant muscular dystrophies:

- Hereditary myopathy in females

Autosomal recessive muscular dystrophies:

- Limb-girdle muscular dystrophy: LGMD2A-2W
- Quadriceps myopathy
- Childhood hereditary autosomal recessive myopathy
- Congenital muscular dystrophy
- Adult distal muscular dystrophy: Nonaka, Miyoshi
- Oculopharyngeal muscular dystrophy (the most rare AR type)

Autosomal dominant muscular dystrophies:

- Scapulo-peroneal autosomal dominant muscular dystrophy
- Late-onset proximal autosomal dominant muscular dystrophy
- Facioscapulohumeral muscular dystrophy (Landouzy-Dejerine)

- Myotonic muscular dystrophy (Steinert)
- Limb-girdle muscular dystrophy: LGMD1A-1H
- Adult type distal muscular dystrophy: Welander, Udd, Markesbery-Griggs, Laing.
- Oculopharyngeal muscular dystrophy
- Childhood-onset distal muscular dystrophy

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is X-linked hereditary pathology which affects 1:3500 male newborns, caused by mutations of dystrophin gene, *which is largest human gene*. Dystrophin is present in large quantities in sarcolemma, ensuring the integrity of the membrane. The structural changes in sarcolemma lead to the degeneration of cytoplasmic components, which leads to the death of myofibrils. Duchenne-Becker muscular dystrophy is divided into two clinical forms: Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy. Duchenne muscular dystrophy is the most common form of muscular dystrophy. The DMD gene is located on the Xp21 locus [4]. The DYS Gene involved in Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (DMB) codifies a protein dystrophin [5]. A single protein involved causes two pathologies. The DYS Gene is located on the short arm of the X chromosome. This gene is the longest studied genes and is 2×10^6 bases pairs in length, i. e., more than 60 introns, and ARNm comprise 16000 of bases pairs in length. The DYS gene has 79 exons and 7 promoters, and 14 kb are transcribed into the ARNm. Due to this feature, mutations in this gene are frequent. The dystrophin protein consists of:

a) Part I is alpha-actinin-like (240a-a). It is a cytoskeletal protein linked to other membrane proteins and is important for maintaining the stability of dystrophin; its deletion leads to a serious form of BMD;

b) Part II is pillar-like domain, which binds I and III parts. Deletions of the central part are asymptomatic, while deletions in pericentric regions causes of the classical form of BMD;

c) Part III is rich in cysteine, deletion of this part causes DMD.

d) Part IV is C-terminus and has a unique structure. Proximal part is important for the function of dystrophin, deletion in this domain causes DMD, while modifying the caudal portion causes of non-progressive form of DMB [6].

Dystrophin is linked to a group of glycoproteins:

DAG (dystrophin-associated glycoproteins) constitutes a membrane complex linked to the extracellular membrane of the muscle fiber. A quantitative or qualitative defect of dystrophin lead to the disruption of these connections, making the cellular membrane fragile, thus explaining the release of muscle enzymes (CKF), the level of which in serum is increased [7].

In Duchenne muscular dystrophy, dystrophin does not formed. In the muscular dystrophy Becker dystrophin formed but in insufficient quantity. It does secure its function, but only partially.

Clinical manifestations. The First clinical signs of the disease occur until the age of 2 years – children start later to walk, cannot run and jump. The more prominent clinical signs occur in 2-3 years as walking disorders (“wadding” or “myopathic” gait) and pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles.

The Process of muscle atrophy has an ascending character: the muscles of the thigh → pelvic girdle muscles → muscles of scapula → shoulder girdle muscles. Pseudohypertrophy can also affect the muscles of the face, deltoid muscles, abdominal and tongue muscles [8].

It can associate with hyperlordosis and “winged scapula”. The atrophic process can affect the myocardium (cardiomyopathies), with the development of acute heart failure, which explains the high mortality. Can be diagnosed gastrointestinal motor disorders and changes in bones. The intellect is low. There is no correlation between the degree of muscle damage and mental retardation. In the last stage of muscle atrophy the process spread on the mimic muscles, the larynx, and respiratory muscles [9,10].

Clinical case 1:

Patient A. D. Age 6 years. Complaints of rapid developing of muscular weakness, can not jump, can not run, the walk is awkward, experiencing difficulty in standing up from the sitting or lying position (Gowers sign), joints pains.

History of disease: The mother of the patient note the first signs appeared at the age of 3 years, the patient was tired quickly, he was capricious, always asking to be taken in his arms, but after addressing to physition the diagnosis was not established. In November 2018 the patient was consulted by physicians at the Institute of Mother and Child, was administered treatment at home. In January 2019 the

patient admitted to the Department of Neurology for investigations and treatment.

History of life: concomitant pathologies are: chronic decompensated tonsillitis, rheumatoid arthritis. Family history was negative.

Neurologic status: Abolished tendon reflexes, muscular force in the limbs 3 points. "Wadding gait". Was mentioned pseudohypertrophy of gastrocnemian muscles. Lumbar lordosis (fig. 1).



Fig. 1. Pseudohypertrophy of calf muscles in Duchenne progressive muscular dystrophy.

Clinical diagnosis: Primary myopathy. Duchenne progressive muscular dystrophy. Severe motor disorders.

Laboratory investigations: Lymphocytes – 55,1 % (30 – 50 %); Hematocrit – 37 % (31 – 35%); ESR – 15 mm/h (4 – 12 mm/h); Glucose – 4,6 mmol/l; ALT – 294 U/l (1-49 U/l); AST – 201 U/l (1-46 U/l); Creatine kinase (CK) MB – 833 U/l, (0 – 25 U/l); Total creatine kinase – 14740 U/l (24 – 195 U/l); Lactate dehydrogenase (LDH) – 1934 (200 – 400 U/l); serum Calcium – 2.28 mmol/l (2,2 – 2,25 mmol/l); C-reactive protein – 6 mg/l; Anti-streptolysin O – 600 U/ml; Rheumatoid factor – 8 UI/ml.

By molecular genetic DNA analysis was detected deletion of exons 45 – 52 of dystrophin gene.

Electrocardiography (ECG): HR = 77 b/min, vertical axis.

Ultrasonic testing of internal organs: Liver: RL – 103 mm, LL – 47 mm, portal vein – 7,5 mm. Diffuse increased echogenicity. Gallbladder 66x23 mm, homogenous content. Pancreas: 14x11x13 mm, diffuse increased echogenicity. Conclusion: Hepatomegaly. Diffuse Changes in the liver and pancreas.

Electromyoneurography (ENMG): The amplitudes of the muscles potentials of action are reduced, blocks of conduction are present.

Therapeutics inpatient procedures: Stimulating therapy recommended by physiotherapist: electrophoresis with sol. Nicotinic Acid 1% to lower limbs, kinesiotherapy.

Out-of-patient therapy: Davita Bone – 1 tab. s. i. d., 3 weeks, Biolana Omega 3 – 1 caps. b. i. d., 1 month, Coenzyme Q10 60 mg s. i. d., Benevron s. i. d.

Prognosis. Patients with DMD are dependent on the wheelchair from the age of 12 years. Death is caused by respiratory or cardiac failure around the age of 25 years. Another problem is delayed neuropsychiatric development, observed in the first months or years of life. The symptoms of cognitive delay present in approximately 1/3 of patients with DMD, more often in patients with mutations in exon 44 and exon 63. These isoforms are structural components of neurons, glial cells and Schwann cells.

Becker muscular dystrophy is the benign type of neuromuscular disease. The prevalence is 1:20000 of newborn boys [11]. This disease can be diagnosed on the basis of observing the characteristic signs, i. e., muscle cramps after exertion or a weakening of the heart rate. The first clinical signs occur no earlier than at the age of 10 – 15 years and evolution of the process is less aggressive. The patients retain their ability to work. Fertility is not decreased. No intellectual disorders and cardiopathies. The activity of creatine phosphokinase is increased, but to a lesser extent than in DMD [12].

The less severe course of *DMD* is due to the fact that dystrophin synthesis occurs in a lesser extent, the synthesis of dystrophin is reduced, or there is synthesis of abnormal dystrophin. The diagnosis can be based on:

a) Biochemical data with detection of a high level of creatine phosphokinase which is increased 10-100 fold, or

b) Prenatal diagnosis: PCR or polymerase chain reaction, indirect molecular analysis, or

c) Postnatal diagnosis: Direct search of the deletions in the dystrophin gene using multiplex PCR, and indirect method using RLFP of two polymorphic intragenic sites, which is less informative, determining of serum level of creatine phosphokinase (serum CK), electromyography (EMG) and biopsy of muscle tissue with dystrophin analysis [13].

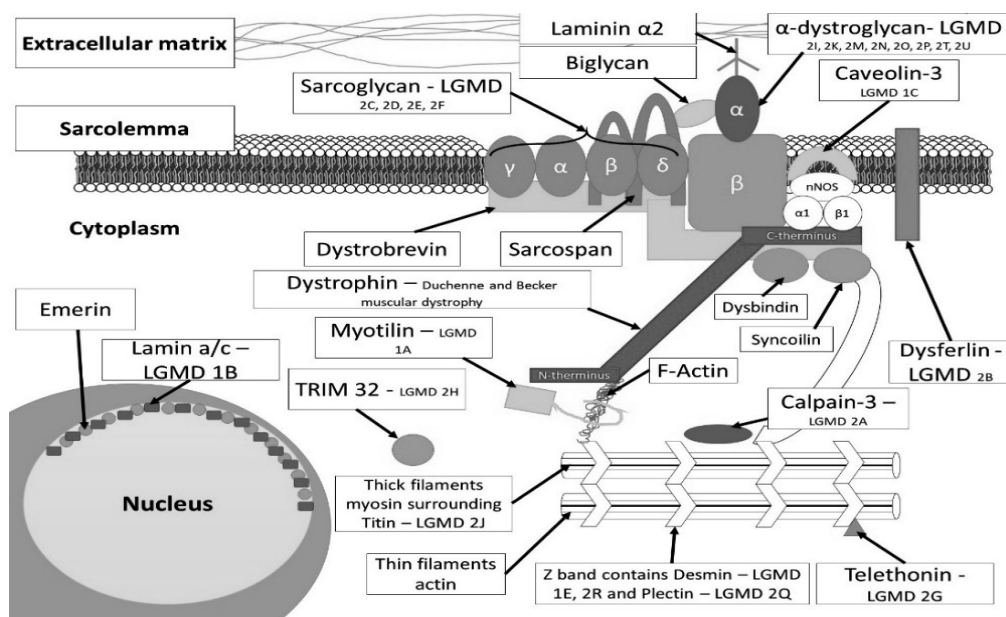


Fig. 2. The structure of proteic complex which is associate with dystrophin and organizing of others proteins which are associate with limb-girdle PMD, implicated in pathogenesis of this disease, adapted from Nowak K.J., Davies K. E., Cotta A., Murphy A. P.

Limb-girdle progressive muscle dystrophy (LGMD) is a form of pathology of muscle fibers which affects usually shoulders or hip muscles. This pathology includes over thirty subtypes, which are classified as autosomal dominant (1A-1H) and autosomal recessive (2A-2W). The prevalence is 1:14500 – 1:45000 [14] (fig. 2).

Severity, age of onset and clinical manifestations can vary according to characteristic subtypes. In the early stages, affected patients may have an awkward gait, difficulty in running. Muscle weakness may cause changes in the posture and spine with development of lordosis or scoliosis [13].

Clinical case 2:

Patient M. A., 17 years old. Complaints of movement disorders, muscular weakness, hypotrophy of the shoulder and hip girdle muscles, thigh muscles, permanent asthenia, shortness of breath (fig. 3).

History of disease: First manifestations appeared at the age of 5 years. At the age of 7 the diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy was diagnosed in a boy using ENMG.

History of life: In early childhood the development was in accordance with age. At 5 years appeared the first signs of the disease, i. e., difficulty walking, the boy failed to run and jump. There is currently a severe disability and cardiomyopathy.

Family history: There are no genetic disorders in relatives of the boy.

Neurologic examination: Tendon reflexes are abolished, muscular force in upper limbs is 3 p, in lower limbs 4 p. The gait is myopathic. There is atrophy of thigh muscles.

Biochemical testing: Total CK is 486 U/l, CK MB is 36 U/l, LDH is 358 U/l.

ENMG: Bilateral increasing of F latency on the level of fibers of posterior tibial nerve, accentuated in left.



Fig. 3. Limb-girdle progressive muscular dystrophy

ECG: Cardiac rhythm is 86 BPM, axis shifted to right, hypertrophy of right atrium.

Clinical diagnosis: Limb-girdle progressive muscular dystrophy. Motor disorders, severe motor deficit. Cardiomyopathy.

Treatment administered: Symptomatic treatment, physiotherapy, kinesiotherapy.

Gene therapy of progressive muscular dystrophy: a) Dystrophin gene included in plasmids. Injection in radial muscle of plasmids which contains dystrophin gene. Gene expression determined in 6 from 9 patients; b) Adenoviral vector with dystrophin gene. There is an *inflammatory response* due to the proteins of viral capsid. Microgenes in which included terminal domains from amino and carboxyl ends; c) Exon-skipping therapy, i. e., Eteplirsen, Ataluren. Antisense oligonucleotides inhibits gene expression by hybridization of mRNA in

specific regions. Exclusion of regions with frameshift mutations and synthesis of the proteins without the defective domains [14].

CONCLUSIONS

PMD represents a group of disorders with many phenotypic characteristics, which are difficult to diagnose in the early stages of the disease. Pathogenesis of the PMD is very complex, being determined by the mutant gene that produces an affected protein, resulting in damage to the protein complex associated with dystrophin and muscle cells. The described clinical cases of boys with DMD and limb-girdle PMD allowed to highlight the variety of clinical characteristics of the disease. Genetic counseling and family planning should be a primary objective in high risk families for PMD.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Annemieke Aartsma-Rus, Ieke B Ginjaar, Kate Bushby, The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy, *Med. Genet. Open Access*, 2016, p. 145-151
2. Dorota Sienkiewicz, Wojciech Kulak, Bożena Okurowska-Zawada, Grażyna Paszko-Patej, Katarzyna Kawnik, Duchenne muscular dystrophy: current cell therapies, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* Vol. 8(4), 2015, p. 166-177
3. Fiona L. M. Norwood, Chris Harling, Patrick F. Chinnery, Michelle Eagle, Kate Bushby, Volker Straub, Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: indepth analysis of a muscle clinic population, *Brain*. Author manuscript, 2009, p. 375-386
4. Jean K. Mah, Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy, 2016, p. 1795-1807
5. Kristen J. Nowak, Kay E. Davies, Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment, *EMBO reports* Vol 5, Nr. 9, 2004, p. 872 - 876
6. Mazen M. Dimachkie, Richard J. Barohn, Distal Myopathies, NIH Public Access, Author Manuscript, p. 1-32
7. Mircea Covic, Dragoş Ştefănescu, Ionel Sandovici, *Genetică Medicală, Ediția a II-a*, 2011, p. 433-436
8. Peter Turnpenny, Sian Ellard, *Emery's Elements of Medical Genetics*, 15th edition, 2017, p.281-284.
9. Romero N.B., Braun S., Benveniste O., Leturcq F., Hogrel J.Y., Morris G.E., Phase I study of dystrophin plasmid-based gene therapy in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Hum Gene Ther*, 2004, p. 1065-1076
10. Takeshima Y., Yagi M., Wada H., Ishibashi K., Nishiyama A., Kakumoto M., Intravenous infusion of an antisense oligonucleotide results in exon skipping in muscle dystrophin mRNA of Duchenne muscular dystrophy, *Pediatric Research*, 2006, p. 690-694
11. Н. П. Бочков, *Клиническая генетика, Учебник для вузов*, 2006, стр. 186-189
12. <https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-MTAB-3871/Results?geneQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22dmd%22%7D%5D> (data accesării 14.03.2019)
13. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Sequence?db=core;g=ENSG00000198947;r=X:31097677-33339441;t=ENST00000343523 (data accesării 14.03.2019)
14. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DMD&keywords=dmd> (data accesării 14.03.2019)

Gaudeamus la Congresul al XX-lea Aniversar al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România – SNPCAR

Gaudeamus at the 20th Anniversary Congress of the Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry - RSCANP

Constantin Lupu

REZUMAT

Referatul nostru prezintă evenimentele și personajele importante din istoria NEUROPSIHIATRIEI INFANTILE în Europa, SUA și în țara noastră, urmată de fondarea în ianuarie 1990 a SOCIETĂȚII DE NEUROLOGIE, PSIHIATRIE A COPILULUI - ADOLESCENTULUI ȘI PROFESIUNI ASOCIATE DIN ROMÂNIA: SNPCAR.

Pentru fiecare etapă profesională sunt amintite personalitățile fondatoare și importanța colaborării între profesioniști prin conlucrare în ECHIBE de specialiști dedicați patologiei neuropsihice și sănătății mintale a vârstelor 0-18 ani. Forumul nostru se încheie cu invitația de GAUDEAMUS IGITUR: să ne bucurăm cu toții de reîntâlnirea de la Congresul al XX-lea al SNPCAR.

Cuvinte cheie: istoria neuropsihiatriei copilului și adolescentului, personalități fondatoare, înființarea SNPCAR, activitatea în echipe, relații cu alte specialități, întruniri profesionale, participări internaționale, perspective în viitor

SUMMARY

Our report presents important events and characters in the history of INFANTILE NEUROPSYCHIATRY in Europe, the US and our country, followed by the foundation in January 1990 of the NEUROLOGY, PSYCHIATRY OF THE CHILD-ADOLESCENT AND ASSOCIATE PROFESSIONS IN ROMANIA: RSCANP.

For each professional stage, the founding personalities and the importance of collaboration between professions are mentioned by working together in TEAMS of specialists dedicated to neuropsychiatric pathology and mental health of the ages 0-18 years. Our Forum ends with the invitation of GAUDEAMUS IGITUR: let us all enjoy the reunion at the XX RSCANP Congress.

Key words: history of child and adolescent neuropsychiatry, founding personalities, the establishment of the RSCANP, team work, relationships with other specialities, professional meetings, international participation, prospects in the future

STIMAȚI INVITAȚI ȘI COLEGI,

Ne întâlnim la un Congres aniversar, un Forum al specialităților medicale, psihologice, de genetică, de reabilitare, logopedie, psihoterapie, art-terapie și terapia durerii din România.

Congresul al XX-lea al SNPCAR este o afirmare și o bucurie aniversară, acest eveniment ne permite să privim în trecut, prezent și viitor cu simțul datoriei prezente și continuate. Iar viitorul nostru se bazează pe tradiția și dăruirea colegilor din specialitățile noastre [1].

Rememorăm cu respect pe înaintașii noștri care au construit temelia Neuropsihiatriei Infantile. Aceleași gânduri frumoase le dedicăm sprijinitorilor și sponsorilor SNPCAR.

Concelebrăm acum patru evenimente care fac parte din istoria medicinei, psihologiei și profesiunilor satelite: 30 de ani de la fondarea SNPCAR (fondată în ianuarie 1990), Congresul al XX-lea al SNPCAR, Expozițiile de artă patoplăstică ale copiilor și adolescenților și de creații artistice ale colegilor noștri, cât și Sesiunea de Terapie a Durerii.

Aduc mulțumiri și felicitări dedicate colegilor cu care am creat tradiția profesional-științifică și organizatorică a întrunirilor, consfăturilor, conferințelor și congreselor noastre. Arborele genealogic al neuropsihiatriei copilului și adolescentului are multiple rădăcini, un trunchi ascendent și multe ramuri cu denumiri și personalități fondatoare în diferite țări și în țara noastră.

¹ Medic primar Neurologia și Psihiatria Copilului și Adolescentului, Doctor în științe medicale, Fondator al SNPCAR, Timișoara

Adresa de corespondență:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

¹ MD PhD Child and Adolescent Pediatric Neurology and Psychiatry, Founder of the SNPCAR, Timișoara

Corresponding Author:

Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

Amintim reperle cele mai importante din istoria modernă a specialităților noastre:

– La 19 mai 1933 medicul M. TRAMER fondează la Congresul Asociației Elvețiene de Psihiatrie o ramură nouă a medicinei numită “KINDERPSYCHIATRIE” iar, în anul 1934, Tramer editează primul Jurnal al acestei specialități, contribuind la însușirea noului termen [13].

– În anul 1935 medicul American Leo KANNER publică în limba engleză conceptul de Child Psychiatry – subliniind: “Child Psychiatry as a distinct speciality did not arise – and could – not have arisen – before the Twentieth Century” [4].

– Confirmarea mondială se realizează în anul 1937 la inițiativa Dr-ului G.HEUYER, care a organizat la Paris primul “CONGRES INTERNATIONAL DE PSYCHIATRIE INFANTILE” [2].

– În România, Dr. Florica Bagdasar și soțul, Neurochirurgul Dumitru Bagdasar, s-au reîntors în anul 1929 la Spitalul de unde au pornit spre SUA, adică la Jimbolia, Județul Timiș-Torontal. La acest spital-azil de psihiatrie erau internați 150 de bolnavi adulți și 80 de copii imobilizați în pat. Dumneaei a preluat acești copii, despărțindu-i de adulți și a înființat o secție pe care a numit-o secție de PSIHIATRIE INFANTILĂ [9].

Aici, Dr. Florica Bagdasar, s-a ocupat să stabilească diagnosticele, tratamentele, posibilitățile de recuperare și de ameliorare a condițiilor de cazare, de mobilizare și alimentație a tuturor bolnavilor, cu suplimentare de personal de îngrijire. Soții Bagdasar au profesat la Jimbolia între anii 1929-1932, umanizând relațiile cu copiii și adulții spitalizați la Jimbolia, unde a fost începutul NEUROCHIRURGIEI și NEUROPSIHIATRIEI COPILULUI în România. Prin acest început în specialitatea NPI, ne clasăm printre primele țări din lume ca pionieri în specialitățile noastre [4].

În perioada deceniului 3 și 4 a sec. XX existau în țară spitale de copii de tip azilar la Gura Răului – Sibiu și la Jimbolia, dar după război au fost înființate marile spitale de cronici de la Lugoj, Siret, Pâclișa, Dealul Targoviște, Oravița, Târgu Ocna, unde pacienții erau condamnați după metodele sovietice la epuizare, subnutriție, hospitalism grav și viață vegetativă, cu multă mortalitate infantilă.

Dupa 3 ani, soții Bagdasar s-au mutat la Cernăuți, apoi s-au transferat la București, unde Dr. Florica Bagdasar a fondat în anul 1946 Centrul NPI din Str. Vasile Lascăr, iar în anul 1948 a oficializat pe linie

universitară prima Catedră de NPI din țară în cadrul Facultății de Pediatrie a UMF București [4].

În anii de după Al Doilea Război Mondial, Dr. Florica Bagdasar a fost prima femeie ministru din guvernele României, a reprezentat țara noastră în delegațiile de la Paris unde s-a reîntregit teritoriul țării ocupat vremelnice de hortiștii maghiari și a obținut ajutoare alimentare de la guvernele USA și Suediei din timpul foametei anilor 1946-1948 din Moldova [4].

În anii următori a crescut numărul specialiștilor NPI care și-au organizat echipe de lucru cu colegi din profesiunile asociate și a apărut cererea de material de formare și perfecționare în dorința de a ne apropia de noutățile din alte țări.

Întrunirile NPI au devenit necesare pentru a ne cunoaște și de a ne informa deoarece nu existau cărți, cursuri, articole sau reviste din specialitățile noastre. Singurele activități profesionale posibile în Sistemul Uniunii Societăților de Științe Medicale (USSM) erau ședințe locale ocazionale sau rapoartele de gardă la care se prezentau cazuri și rareori câte o recenzie de carte sau de articol din Revista USSM. Aceste manifestări au avut loc în Centrele Universitare București, Cluj și Timișoara [9].

Întrunirile profesionale din țara noastră au început în anul 1963, dar am ținut cont de afirmațiile colegilor din Iași care aminteau de o ședință a Societății Naturaliștilor și Medicilor din anul 1956 cu participarea Profesoarei A. Suchareva din Moscova. Nu s-au găsit documente (afișe, procese verbale, anunțuri, articole sau fotografii) despre această întrunire. Este știut că în concepția PCR, în țara noastră se construia socialismul de către clasa muncitoare, care nu avea copii sau adulți bolnavi neuropsihici, așa că întrunirea de la Iași ne-a dat posibilitatea să folosim prezența savantei sovietice pentru a justifica la USSM o ședință pe plan interjudețean. Astfel, am organizat la Timișoara în 7-8 iunie 1963 o Consfătuire NPI, pentru care “cei doi secundari NPI P. Arcan și C. Lupu am cooptat pe langa noi pe Dr. Eliza Ionescu, Conf. Dr. Harry Marcovici, psiholog Iuliana Eremia, logoped P. Chitulea și asistenta socială Elena Chitulea.”

Aceasta a fost de fapt prima întrunire profesională organizată de specialiști NPI și profesioniști asociați din România (conform articolului C. Lupu: „Amintiri după 40 de ani” din publicația „40 de ani de activitate a Clinicii NPCA Timișoara”. Ed. Artpres 2005, pag. 60-70).

Curajul nostru a avut succes deoarece se lansau probleme noi care au fost aprobate după o perioadă de negare a existenței cazuisticii de neuropsihiatrie

la copii. Noi am stabilit tematica cu subiect foarte actual pentru acele timpuri: „Organizarea rețelei NPI în Banat” cu un raport cât se putea de critic la adresa marilor spitale din Siret, Lugoj, Păclișa, Simeria etc. La această Consfătuire, Prof. E. Pamfil a prezentat, pentru prima dată în țara noastră, două subiecte puțin abordate: Intelectul de limită și Dizarmoniile cognitive ca deficiențe importante de stabilit în diagnosticile din psihiatria copilului și adolescentului. Au urmat subiectele: Analiza delincvenței juvenile din perioada respectivă și Tulburările de vorbire ale copilului.

Următoarea conferință organizată de noi a fost cea din 18-19 iunie 1976, intitulată “Consfătuirea de neuropsihiatrie infanto-juvenilă” în eleganta Aula Magna a Universității din Timișoara la care am avut o participare mai extinsă. A fost un prilej de întrunire și cunoaștere între specialiștii din întreaga țară. Atunci am inaugurat prezentarea lucrărilor în stil “digest”, ceea ce a fost o muncă titanică pentru noi organizatorii, dar o plăcere pentru auditori cu posibilități minunate de a deschide discuții pe marginea celor 68 de lucrări înscrise. Eram în 1976, dar am reușit să edităm volumul cu lucrări digest.

În anul 1982 grupul de colegi de la Spitalul NPI Lugoj, Dr. Borbil Lucian, Dr. Catanici Ana, Dr. Romeo Părvulescu, Dr. Frangulea Rodica și Dr. Tocaci Constantin ne-au invitat la aniversarea a 25 de ani de la înființarea megaspitalului NPI Lugoj care pe parcurs a preluat și copiii de la Secția din Jimbolia. Consfătuirea de la Lugoj a fost o reușită. Afișele și ceramica oferite participanților erau cu capul de copil a lui Leonardo Da Vinci, iar atmosfera a fost foarte plăcută sub soarele de iunie a anului 1982. Tema întrunirii a fost: „Tulburările de comportament - psihologie și psihopatologie infanto-juvenilă”.

Este important să amintim întrunirile anuale de la Sibiu – Păltiniș organizate de Spitalul de Neuropsihiatrie Sibiu între anii 1968-1984. La aceste consfătuiri au participat specialiști din țară și cu

„aprobarea” USSM ne întâlneau cu filozoful român Constantin Noica, locuitor al unei mici cabane din stațiunea Păltiniș.

În anul 1985 am organizat, tot în Aula Magna a Universității din Timișoara, Consfătuirea Națională din 26-27 septembrie, care a fost o sărbătoare a NPI-iștilor, încheiată cu balul din sala de mese a Clinicii NPI și cu un album-document care prezintă valoarea personalului NPI din acele timpuri.

Tema acestui congres prelucrată și actualizată a fost publicată în volumul de 220 de pagini “Leziunile și disfuncțiile cerebrale minore”.

În septembrie 1987 am reușit să obțin pașaportul și viza de 30 de zile pentru Bulgaria, cu o zi înainte de Congresul de la Varna, pentru a participa la Congresul al 8-lea al E.S.C.A.P. (Societatea Europeană de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului), fiind primul român care participă la un Congres European de Psihiatrie a Copilului, având ocazia să mă prezint lui Sir M. Rutter, Prof. Remschmid, Prof. Graham (Londra), Prof. Golnitz (RDG), Prof. Christozov (Sofia-Bulgaria) și alții, care s-au bucurat că în sfârșit a venit un medic din România.

Am participat activ la evenimentele din decembrie 1989 de la Timișoara, iar în primele zile din ianuarie 1990 când am aflat ca se pot înființa asociații profesionale, am convocat întrunirea colegilor din zona metodologică a Centrului Universitar Timișoara, la secția NPI din Arad, condusă de Dr. Judith Krisbai. Au răspuns cei din Timiș, Arad, Caraș Severin, Alba, Hunedoara, Bihor, Sibiu, Mehedinți și Gorj pentru a fonda Societatea Română de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului.

La întrunirea din 27-30 ianuarie 1990 de la Arad s-a realizat și semnat următorul TABEL cu membrii Asociației de Neuropsihiatrie pentru Copii-Adolenți cu 36 de semnături oferite prin ADEZIUNE LIBERĂ a următorilor fondatori a Societății de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioniști Asociați din România [11].

1. Lupu Constantin	10. Munteanu Ana	19. Dogaru Viorica	28. Krisbai Judith
2. Popescu Miriana	11. Feier Dorina Ofelia	20. Baltoiu Stela	29. Borbil Lucian
3. Gulyas Victoria	12. Bughardt Livia	21. Sevicu Viorica	30. Ivan Ana Elena
4. Stan Violeta	13. Ban Ioan	22. Balan Adriana	31. Ene Valeria
5. Ciumageanu Dumitru	14. Sulea Livia	23. Frangulea Rodica	32. Mohora Angelica
6. Gheorghiu Lorica Gabriela	15. Bohm Leonora	24. Parvulescu Romeo	33. Munteanu Alexandru
7. Nussbaum Liliana	16. Duda Carmen	25. Peicut Tatiana	34. Corcheș Axinia
8. Mircea Tiberiu	17. Marcu Ion	26. Tedeschi Elena	35. Ban Ana Iuliana
9. Iordache Neculai	18. Vonvea Doina	27. Rudeanu Angela	36. Popovici Marius Marcel

SNPCAR este prima Organizație Nonguvernamentală (ONG) medicală descentralizată, independentă și apolitică, totodată continuatoarea experienței și tradiției specialităților noastre din România. SNPCAR a fost fondată la 27-30 ianuarie 1990 cu scopul de a ne oferi o identitate profesională și o reprezentare alături de celelalte specialități medicale din țară și din străinătate [12].

La fondarea SNPCAR am înlocuit titulatura Neuropsihiatrie Infantila cu denumirea reală a

ocupațiilor noastre care cuprind vârstele 0-18 (20) de ani – devenind Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului. Astfel specialitățile noastre au intrat în legalitate referindu-se la dezvoltarea și patologia vârstelor de sugari, copii, adolescenți și tineri [11].

După înființarea SNPCAR am avut dreptul să denumim întrunirile noastre ținând cont de cele anterioare anuale, în funcție de amploare și de subiectele dezbătute, după cum urmează:

1990, în anul înființării SNPCAR	Lugoj, Spital NPI	Consfătuire interjudețeană și totodată a 13-a Consfătuire anuală
1991	Sibiu	A 14-a Conferință Națională SNPCAR
1992	Păclișa	A 15-a Conferință Națională SNPCAR
1993	Timișoara, Sala Operei Române	A 16-a Conferință Națională și Congresul I SNPCAR cu participare internațională din 9 țări
1994	Brașov	A 17-a Conferință Națională SNPCAR
1995 martie	Reșița	A 18-a Conferință Națională SNPCAR
1995 22 mai	Timișoara	Simpozionul 30 de ani (1965-1995) de la formarea Centrului Clinic NPI Timișoara
1996	Cluj-Napoca	A 19-a Conferință Națională și Congresul al II-lea SNPCAR
1997	Săpoca-Ojasca-Buzău	A 20-a Conferință Națională, participă delegații Societății de Psihiatrie pediatrică din Franța
1997, trim.IV	Timișoara	Primul Număr al Revistei SNPCAR sub redacția Conf.Dr. T.Mircea .
1998	Târgu-Mureș	A 21-a Conferință Națională SNPCAR
1999	Craiova	A 22-a Conferință Națională SNPCAR
2000	Miercurea Ciuc	A 23-a Conferință Națională SNPCAR
2001	București, Sala Palatului	A 24-a Conferință Națională și Congresul al III-lea SNPCAR cu participarea internațională a delegației Societății de Psihiatrie și CLERFP din Franța
2002	Sibiu	A 25-a Conferință Națională SNPCAR
2003	Timișoara	A 26-a Conferință Națională și Congresul al IV-lea SNPCAR cu participare internațională
2004	Băile Herculane și Drobeta Turnu Severin	A 27-a Conferință Națională și Congresul al V-lea SNPCAR cu participare internațională
2005	Gura Humorului - Suceava	A 28-a Conferință Națională și Congresul al VI-lea SNPCAR
2006	Neptun - Constanța	A 29-a Conferință Națională și Congresul al VII-lea SNPCAR
2007	Sinaia	A 30-a Conferință Națională și Congresul al VIII-lea SNPCAR cu participare internațională
2008	Băile Felix - Oradea	A 31-a Conferință Națională și Congresul al IX-lea SNPCAR
2009	Timișoara	A 32-a Conferință Națională și Congresul al X-lea SNPCAR
2010	Târgu- Mureș	A 33-a Conferință Națională și Congresul al XI-lea SNPCAR
2011	Poiana Brașov	A 34-a Conferință Națională și Congresul al XII-lea SNPCAR
2012	Piatra Neamț	A 35-a Conferință Națională și Congresul al XIII-lea SNPCAR
2013	Alba Iulia	A 36-a Conferință Națională și Congresul al XIV-lea SNPCAR
2014	Sinaia	A 37-a Conferință Națională și Congresul al XV-lea SNPCAR
2015	Sibiu	A 38-a Conferință Națională și Congresul al XVI-lea SNPCAR
2016	Sovata	A 39-a Conferință Națională și Congresul al XVII-lea SNPCAR
2017	Cluj-Napoca	A 40-a Conferință Națională și Congresul al XVIII-lea SNPCAR
2018, mai	Timișoara	Conferință Națională de Psihiatrie ed.a XII-a - Sănătate Mintală și Psihiatrie Adulți -
2018	Predeal	A 41-a Conferință Națională și Congresul al XIX-lea SNPCAR
2019	Băile Felix - Oradea	A 42-a Conferință Națională și Congresul aniversar al XX-lea SNPCAR

Este important de știut că pas cu pas SNPCAR a progresat organizatoric și profesional, aducând noutăți și actualizări din domeniile neurologiei, psihiatriei și a profesiunilor asociate, a epilepsiei, ale autismului, psihoterapiilor și recuperărilor-reabilitărilor psihosomatice [11].

Colaborările noastre cu specialitățile medicale din domeniul patologiei Sistemului Nervos Central și Periferic sunt permanente prin concepție și continuitate. În primul rând apelăm la competența Neurochirurgilor, a specialiștilor radiologi și imagiști, știind că în patologia neurologică suntem datori să stabilim prin diagnostic diferențial existența leziunilor, malformațiilor sau a unor procese evolutive neurologice. Aceleași relații de colaborare le avem cu neonatologii, medicii de familie, geneticienii, oncopediatrii, radioterapeuții, specialiștii în sociologie, algeziologie și reabilitare. Aceste informări și colaborări fac parte din diagnosticele noastre cât și din drepturile persoanelor cu dizabilități, specialiștii NPCA precizează vârsta, simptomatologia, diagnosticul și debutul bolilor respective.

În cadrul SNPCAR au fost abordate subiecte noi fiind continuate cu cercetări științifice în genetica populațiilor, a studiului și identificării stărilor prepsihotice la copii și adolescenți, avem priorități în diagnosticul unor boli rare neuromusculare, iar în psihiatria copilului s-au actualizat aplicațiile psihanalizelor [6]. Au fost necesare abordările și rememorările din iatroistoria specialităților și a personalităților din profesiunile noastre și pentru aceste cercetări s-a înființat în cadrul SNPCAR, Gruparea de Studiere a Istoriei NPCA. Aceste demersuri ne-au așezat în rândul celorlalte specialități medicale din țara noastră.

Am prezentat câteva repere ale profesiunilor noastre, cu care ne prezentăm la Congresul aniversar cu numărul 20, care este o întrunire de bilanț istoric și profesional.

Aportul specialiștilor din Neurologia și Psihiatria Copilului și Adolescentului în istoria medicinei din țara noastră, prezentă în toate județele a echipelor de NPCA, a schimbat și a modernizat abordarea și tratamentele suferințelor pacienților cu boli neuropsihice, totodată am început activitățile preventive în boli genetice neuropsihice, am efectuat studii populaționale în izolatele umane prin deplasări în zone cu patologii AD (autosomal dominante), AR (autosomal recesive) și la cazuri cu malformații congenitale [5].

Un aport important în profilaxie îl oferim prin conlucrarea cu Centrele de Sănătate Mintală dedicate vârstelor copilului, adolescentului și familiilor lor. În continuare ne vom ocupa de cercetarea fenomenelor psihopatologice din orfanologie, din psihopatologia separării copiilor de părinți, de traficul și agresiunile asupra copiilor și adolescenților, de sclavajul minorilor în sec. XXI și bineînțeles de problemele copiilor supradotați, iar în neuropediatrie cu cercetări ale etiopatogeniei bolilor genetice și cu recuperări – reabilitări ale suferințelor copiilor.

Am adunat documente pentru redactarea istoriei neuropsihiatriei, geneticii, aspectelor psihopedagogice, ale defectologiei și recuperărilor-reabilitărilor vârstelor de care ne ocupăm, inclusiv de consumul de droguri la vârstele școlare - cu scopul redactării ISTORIEI NEUROLOGIEI ȘI PSIHIATRIEI COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI, publicație la care va rugăm să ne oferiți aspecte de la cabinetele, centrele, spitalele sau clinicile la care profesăți.

Pentru Congresul nostru aniversar am realizat o emblemă compusă din insigna SNPCAR atașată pe conturul hărții României, cu semnificația de a reprezenta participanții din toată țara în perioada Congresului nostru, la care ne vom fotografia cu toții, ca document pentru urmașii noștri.

**Tuturor colegilor, membrilor SNPCAR, invitaților și susținătorilor noștri, celor prezenți la Forumul actual,
VĂ DORESC: GAUDEAMUS Igitur: „să ne bucurăm cu toții”,
cu urarea:**

**Vivat membrum quaelibet: trăiască fiecare membru,
Vivat membra quaelibet: trăiască fiecare membră,**

VIVAT S.N.P.C.A.R.

*
**

DEAR GUESTS AND COLLEAGUES,

We meet at an Anniversary Congress, a Forum of Medical, Psychological, Genetic, Rehabilitation, Logopaedics, Psychotherapy, Art Therapy and Pain Therapy in Romania.

The 20th Congress of RSCANP is an anniversary affirmation and joy, this event allows us to look in the past, present and future with the sense of present and continuing duty. And our future is based on the tradition and dedication of our colleagues in our specialities [1].

We remind our forefathers who have built the foundation of Infantile Neuropsychiatry. The same beautiful thoughts are dedicated to RSCANP sponsors and supporters.

We celebrate four events that are part of the history of medicine, psychology and satellite professions: 30 years since the founding of RSCANP (founded in January 1990), XX Congress of RSCANP, Patoplastic art exhibitions of children and adolescents and artistic creations of our colleagues and the Pain Therapy Session.

We bring thanks and congratulations to colleagues with whom we created the professional-scientific and organizational tradition of our meetings, conferences and congresses.

The genealogical tree of child and adolescent neuropsychiatry has multiple roots, an ascending trunk and many branches with names and founding personalities in different countries and in our country.

We recall the most important landmarks in the modern history of our specialities:

– On May 19, 1933, Dr. M. TRAMER founded a new branch of medicine called "KINDERPSYCHIATRIE" at the Congress of the Swiss Psychiatric Association, and in 1934 Tramer edited the first Journal of this specialty, contributing to the new term [13].

– In 1935 American doctor Leo KANNER publishes in English the concept of Child Psychiatry - underlining "Child Psychiatry as distinct specialty did not arise - and could not have arisen - before the Twentieth Century" [4].

– World Confirmation takes place in 1937 at the initiative of G.HEUYER, who organized the first "CONGRES INTERNATIONAL OF PSYCHIATRY INFANTILE" in Paris [2].

– In Romania, Dr. Florica Bagdasar and husband Neurosurgeon Dumitru Bagdasar, returned in 1929 to the Hospital from where they went to the USA, that is, in Jimbolia, Timis-Torontal County. At this psychiatric hospital, 150 adult patients and 80 children immobilized in bed were admitted. Dance took over these children by splitting up adults and set up a section she called a INFANTILE PSYCHIATRY section [9].

Here Dr. Florica Bagdasar worked to establish diagnoses, treatments, possibilities of recovery and improvement of the accommodation conditions, mobilization and nutrition of all the patients with additional care staff. The Bagdasar wives practiced in Jimbolia between 1929-1932, humanizing relationships with children and adults hospitalized in Jimbolia, where was the beginning of NEUROSURGERY and CHILD NEUROPSYCHIATRY in Romania. With this beginning in the NPI speciality, we are among the first countries in the world as pioneers in our specialities [4].

During the 3rd and 4th of the XX centuries AD, there were hospitals of asylum-type children in Gura Raului - Sibiu and Jimbolia, but after the war were founded the big chronicle hospitals from Lugoj, Siret, Paclisa, Targoviste Hill, Oravita, Targu Ocna, where the patients were convicted after Soviet methods of exhaustion, malnutrition, serious hospitalism and vegetative life, with a lot of infant mortality.

After 3 years the Bagdasar spouses moved to Cernaui, then moved to Bucharest, where Dr. Florica Bagdasar founded in 1946 the NPI Center from Str. Vasile Lascăr, and in 1948 he established the first Chair of NPIs in the country at the Faculty of Pediatrics at IMF Bucharest [4].

In the years after World War II, Dr. Florica Bagdasar was the first female minister in the Romanian governments, she represented our country in the Paris delegations where she reintroduced the territory of the country temporarily occupied by the Hungarian horizons and got food aid from the US governments and Sweden during the famine of 1946-1948 in Moldova [4].

In the years to come, the number of NPI specialists who have teamed up with colleagues from the associated professions has grown and there has been a demand for training and refinement material in the desire to get closer to news from other countries.

NPI meetings have become necessary to get to know and inform us because there were no books, courses, articles or magazines in our specialties. The only possible professional activities in the Union of Medical Sciences Societies - UMSS - were occasional local meetings or case reports, and rarely a review of the book or article of the UMSS Magazine. These events took place in the university centers of Bucharest, Cluj and Timișoara [9].

The professional meetings in our country began in 1963, but I took into account the statements of my colleagues in Iasi that reminded of a meeting of the Society of Naturalists and Physicians from 1956 with the participation of Professor A. Suchareva from Moscow. Documents (posters, minutes, announcements, articles or photos) were not found about this meeting. It is known that in the concept of RCP, socialism was built in our country by the working class who did not have children or sick neuropsychiatric patients, so the meeting in Iasi gave us the opportunity to use the soviet scientist to justify a UMSS meeting on the inter-county level. So I organized in Timisoara on June 7-8, 1963 an NPI Conference, for which "our two NPI P.Arcan and C.Lupu co-opted Dr. Eliza Ionescu, Conf.Dr. Harry Marcovici, psychologist Iuliana Eremia, speech therapist P.Chitulea and social worker Elena Chitulea." - This was in fact the first professional meeting organized by NPI specialists and associated professions in Romania - according to the article C.Lupu: "40 Years Remembrance" from the publication "40 years of activity of the NPCA Timisoara Clinic". Ed. Artpres 2005, pp. 60-70.

Our courage was successful because new issues were launched that were approved after a period of denial of the existence of neuropsychiatry caseload in children. We have established the theme with a very current theme for those times: "Organizing the NPI network in Banat" with a critical report on the major hospitals in Siret, Lugoj, Paclisa, Simeria, etc. At this conference, Prof. E. Pamfil presented for the first time in our country two topics that were little approached: Limit Intelligence and Cognitive Dysarmons as important deficiencies to be established in the diagnoses of child and adolescent psychiatry. The following topics were followed: The juvenile delinquency analysis of that period and the child's speech disorders.

The next conference organized by us was that of June 18-19, 1976, entitled "Infant-juvenile Neuropsychiatry Conference" in the elegant Aula Magna of the University of Timisoara, where we had

a larger participation. It was an occasion for meeting and knowledge among specialists across the country. Then we inaugurated the presentation of digest works, which was a titanic work for new organizers, but a pleasure for auditors with great opportunities to open talks on the 68 papers submitted. We were in 1976, but we were able to edit the volume with digest.

In 1982, the group of colleagues at NPI Lugoj Hospital, MD. Borbil Lucian, MD. Catanici Ana, MD. Romeo Pârvulescu, MD. Frangulea Rodica and MD. Tocaci Constantin invited us to the 25th anniversary of the establishment of the megahospital NPI Lugoj, who also took over the children from the Jimbolia Section. The arrangement in Lugoj was a success. The posters and ceramics offered to the participants were Leonardo Da Vinci's head and the atmosphere was very enjoyable under the sun in June 1982. The theme of the meeting was: "Behavioral disorders - psychology and infant-juvenile psychopathology".

It is important to remember the annual meetings in Sibiu - Păltiniș organized by Neuropsychiatry Hospital Sibiu between 1968-1984. These meetings were attended by specialists from the country and with the "approval" of UMSS, we met with romanian philosopher Constantin Noica, a resident of a small cottage in Păltiniș resort.

In 1985 we also organized in the Aula Magna of the University of Timișoara the National Conference of September 26-27, which was a NPI celebration, ending with the ball of the NPI Clinic's Dining Room and with a document album showing the value of the staff NPI of those times.

The topic of this processed and updated congress was published in the volume of 220 pages "Minor Brain Diseases and Dysfunctions".

In September 1987, I was able to obtain a 30-day passport and visa for Bulgaria one day before the Varna Congress to attend the 8th Congress of E.S.C.A.P. (European Society for Child and Adolescent Psychiatry), being the first novel to participate in a European Congress of Child Psychiatry, having the opportunity to introduce Sir M. Rutter, Prof. Remschmid, Prof. Graham (London), Prof. Golnitz (GDR), Prof. Christozov (Sofia-Bulgaria) and others, who enjoyed having finally a doctor come from Romania.

I actively participated in the December 1989 events in Timișoara, and in the early days of January 1990 when we found out that professional associations could be established, I convened a meeting of my colleagues in the methodological

area of the Timișoara University Center at the NPI section in Arad, led by Dr. Iudith Krisbai. Those from Timiș, Arad, Caraș Severin, Alba, Hunedoara, Bihor, Sibiu, Mehedinți and Gorj responded to found the Romanian Society of Child and Adolescent Neurology-Psychiatry.

At the meeting on 27-30 January 1990 in Arad,

the following table was done and signed with the members of the Association of Neuropsychiatry for Children-Adolescents with 36 signatures offered by FREE ADJOINMENT of the following founders of the Society of Neurology-Psychiatry of Child and Adolescent and Associate Professions from Romania [11].

1. Lupu Constantin	10. Munteanu Ana	19. Dogaru Viorica	28. Krisbai Iudith
2. Popescu Miriana	11. Feier Dorina Ofelia	20. Baltoiu Stela	29. Borbil Lucian
3. Gulyas Victoria	12. Bughardt Livia	21. Sevicu Viorica	30. Ivan Ana Elena
4. Stan Violeta	13. Ban Ioan	22. Balan Adriana	31. Ene Valeria
5. Ciumageanu Dumitru	14. Sulea Livia	23. Frangulea Rodica	32. Mohora Angelica
6. Gheorghiu Lorica Gabriela	15. Bohm Leonora	24. Parvulescu Romeo	33. Munteanu Alexandru
7. Nussbaum Liliana	16. Duda Carmen	25. Peicut Tatiana	34. Corcheș Axinia
8. Mircea Tiberiu	17. Marcu Ion	26. Tedeschi Elena	35. Ban Ana Iuliana
9. Iordache Neculai	18. Vonvea Doina	27. Rudeanu Angela	36. Popovici Marius Marcel

RSCANP is the first decentralized, medical non-governmental NGO, independent and apolitical, and continues the experience and tradition of our specialities in Romania. RSCANP was founded on 27-30 January 1990 in order to provide us with a professional identity and representation alongside other medical specialities in the country and abroad [12].

At the foundation of RSCANP, we replaced the Infantile Neuropsychiatry title with the real name of our

occupations that range from 0-18 (20) years - becoming the Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry. Thus our specialities have entered into legality referring to the development and pathology of the ages of infants, children, adolescents and young people [11].

After setting up RSCANP, we had the right to name our meetings taking into account the previous annual ones, depending on the extent and the topics debated as follows:

1990, in the year of setting up RSCANP	Lugoj, NPI Hospital	Conference between counties and also The 13 th National Conference
1991	Sibiu	The 14 th RSCANP National Conference
1992	Păcliașă	The 15 th RSCANP National Conference
1993	Timișoara, The Opera Hall	The 16 th RSCANP National Conference and The 1 st Congress with international participation from 9 countries
1994	Brașov	The 17 th RSCANP National Conference
1995 march	Reșita	The 18 th RSCANP National Conference
1995 22 may	Timișoara	The 30-year Symposium (1965-1995) from the formation of the NPI Clinical Center in Timisoara
1996	Cluj-Napoca	The 19 th RSCANP National Conference and The 2 nd Congress
1997	Sapoca-Ojasca-Buzău	The 20 th National Conference, attends the delegates of the Pediatric Psychiatric Society of France
1997, trim.IV	Timișoara	First issue of RSCANP Magazine under Conf.dr. T.Mircea
1998	Targu-Mureș	The 21 st RSCANP National Conference
1999	Craiova	The 22 nd RSCANP National Conference
2000	Miercurea Ciuc	The 23 rd RSCANP National Conference
2001	București, The Palace Hall	The 24 th RSCANP National Conference and The 3 rd Congress with international participation of the Delegation of the Psychiatric Society and CLERFP from France
2002	Sibiu	The 25 th RSCANP National Conference
2003	Timișoara	The 26 th RSCANP National Conference and The 4 th Congress with international participation

2004	Băile Herculane și Drobeta Turnu Severin	The 27 th RSCANP National Conference and The 5 th Congress with international participation
2005	Gura Humorului – Suceava	The 28 th RSCANP National Conference and The 6 th Congress
2006	Neptun - Constanța	The 29 th RSCANP National Conference and The 7 th Congress
2007	Sinaia	The 30 th RSCANP National Conference and The 8 th Congress with international participation
2008	Băile Felix - Oradea	The 31 st RSCANP National Conference and The 9 th Congress
2009	Timișoara	The 32 nd RSCANP National Conference and The 10 th Congress
2010	Târgu- Mureș	The 33 rd RSCANP National Conference and The 11 th Congress
2011	Poiana Brașov	The 34 th RSCANP National Conference and The 12 th Congress
2012	Piatra Neamț	The 35 th RSCANP National Conference and The 13 th Congress
2013	Alba Iulia	The 36 th RSCANP National Conference and The 14 th Congress
2014	Sinaia	The 37 th RSCANP National Conference and The 15 th Congress
2015	Sibiu	The 38 th RSCANP National Conference and The 16 th Congress
2016	Sovata	The 39 th RSCANP National Conference and The 17 th Congress
2017	Cluj-Napoca	The 40 th RSCANP National Conference and The 18 th Congress
2018, may	Timișoara	National Conference of Psychiatry 12 th Ed. - Mental Health and Adult Psychiatry
2018	Predeal	The 41 st RSCANP National Conference and The 19 th Congress
2019	Băile Felix - Oradea	The 42 nd RSCANP National Conference and The 20 th anniversary Congress

It is important to know that the RSCANP step by step has progressed organizationally and professionally, bringing news and updates in the fields of neurology, psychiatry and associated professions, epilepsy, autism, psychotherapy and psychosomatic rehabilitation [11].

Our collaborations with the medical specialities in the field of Nervous Central and Periferic System are permanent through conception and continuity. First of all we appeal to the competence of Neurosurgeons, radiologists and imagistic specialists, knowing that in neurological pathology we are obliged to establish by differential diagnosis the existence of lesions, malformations or neurological evolutive processes. The same collaboration we have with neonatologists, family doctors, geneticists, oncologists, radiotherapists, specialists in sociology, algeziology and rehabilitation. These information and collaborations are part of our diagnoses and rights of people with disabilities, NPCA specialists state the age, symptoms, diagnosis and onset of these diseases

In the RSCANP, new topics were approached, with scientific researches in population genetics, the study and identification of prepsychotic states in children and adolescents, we have priority in the diagnosis of rare neuromuscular diseases, and psychiatry of the child have updated the applications

of psychoanalysis [6]. We needed the approaches and reminders in the jatroistry of the specialities and personalities of our professions and for these researches was set up within RSCANP, the NPCA History Study Group. These steps have placed us among the other medical specialities in our country.

We have presented some of the features of our professions, which we present at the 20th anniversary congress, which is a historical and professional balance.

The contribution of specialists in Neurology and Child and Adolescent Psychiatry in the history of medicine in our country, present in all counties of the NPCA teams, has changed and modernized the approach and treatments of the suffering of patients with neuropsychiatric diseases, we have also started preventive activities in neuropsychiatric genetic diseases, carried out population studies in human isolates by displacement in areas with AD (autosomal dominant) pathologies AR (autosomal recessive) and in cases with congenital malformations [5].

An important contribution to prophylaxis is provided by working with Mental Health Centers dedicated to the ages of the child, adolescent and their families. We will continue to research the psychopathological phenomena of orphanology, the psychopathology of separation of children from

parents, trafficking and aggression on children and adolescents, the slavery of minors in the XXI century and, of course, the problems of gifted children, and in neuropsychiatry with research on the etiopathogenesis of diseases genetic and rehabilitation - rehabilitation of children's suffering.

We have collected documents for writing the history of neuropsychiatry, genetics, psycho-pedagogical aspects, defectology, and rehabilitation-rehabilitation of the ages we are dealing with, including drug use at

school ages - in order to compile the HISTORY of NEUROLOGY and PSYCHIATRY of the CHILD and ADOLESCENT provide us with the cabinets, the centers, the hospitals or the clinics you practice.

For our anniversary congress we created an emblem composed of the RSCANP badge attached to the outline of the Romanian map, with the significance of representing the participants from all over the country during our congress, to which we will all be photographed as a document for our descendants.

**To all our colleagues, SNPCAR members, our guests and supporters, those present at the current Forum,
WANT TO: GAUDEAMUS IGITUR: "Let's all enjoy",
with the wish:**

**Vivat membrum quaelibet
Vivat membra quaelibet
Live every member,**

VIVAT S.N.P.C.A.R.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAFY:

1. 1. Bowlby J. Attachment and Loss – Pelican Books- vol.I and vol II - K 1972;
2. 2. Craig W.S. – Child and Adolescent Life in Health and Disease. Edit. Livingstone Ltd. Edinburgh & New-York – 1946 ;
3. 3. Freedman A, Kaplan H.: The Child, His Psychological and Cultural Development;
4. 4. Kanner Leo: History of Child Psychiatry in The Child, The Major Psychological Disorders. Studies of Human Behavior 1972;
5. 5. Lupu C.: Poziția Psihiatriei Copilului și Adolescentului în fața specialităților medicale. Analele Univ. Oradea, Facultatea de Medicină 2009, pag. 288-291;
6. 6. Lupu C.: Cronologia cercetărilor patologiei neurologice și psihiatrice în izolatele de populație umană din România - idem, pag. 183-191;
7. 7. Mahler Margaret, F. Pine, Anni Bergman: La naissance psychologique de l'etre humain. Edit. Payot, Paris 1980;
8. 8. Mahler Margaret : Psychose infantile (symbiose humaine et individuation) Edit. Payot, Paris 1980;
9. 9. Milea St.: Repere ale Istoriei Neuropsihiatriei Copilului și Adolescentului 2009, ibidem pag. 239-285;
10. 10. Miller G.A. – Language and Communication. Edit. Mc. Grave Company 1966;
11. 11. Proceș Verbal de înființare a Societății de Neurologie-Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți din România – Arad, 28-30 ianuarie 1990;
12. 12. Sahleanu V: Concepții despre om în medicina contemporană. Edit. Dacia 1976;
13. 13. Tramer M. – Eine Neue specialitate in Medicine Humain: Kinderpsychiatrie - in
14. Schweizer Psychiatrische Congres Bern 19 Mai 1933;
15. 14. Ursoniu C.: Igiena Mintala – Edit. Facla Timișoara – 1978;

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. SCOP:

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

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

Revista publică următoarele tipuri de articole:

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

2. GHID PENTRU AUTORI:

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

2.1. Reguli și cerințe generale

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

2.2. Cerințe pentru formatul electronic al manuscrisului

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

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

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

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

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

Paginile trebuie numerotate consecutiv și organizate în următoarele secțiuni:

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

a. Pagina de titlu

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

b. Rezumat și Cuvinte cheie

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

Rezumatul trebuie structurat în secțiuni separate: **Introducere** – contextul și fundalul studiului; **Metode** – cum a fost realizat studiul și testele statistice utilizate; **Rezultate** – descoperirile principale obținute; **Concluzii** – scurt sumar și implicații.

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

Imediat după rezumat trebuie oferite cuvintele cheie – maxim 6.

c. Text Principal

Manuscrisul trebuie scris foarte clar și concis.

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

d. Recunoaștere (Surse de finanțare) / Confirmare

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

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

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

e. Referințe

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

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

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

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

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

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

Articol din revistă

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

Articol din reviste cu DOI

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

Articol din supliment de revistă

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

2014, 8 Suppl 1 : 71.

Capitol de Carte sau Articol din Carte

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

Timișoara, 2008, p. 334 – 375.

Carte

Nussbaum L., Nussbaum LM. *Managementul Psihozilor 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 PUBLICARII 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.



FORMULAR DE ÎNSCRIERE CONGRES SNPCAR 18-21 SEPTEMBRIE 2019, BĂILE FELIX
REGISTRATION FORM IN RSCANP CONGRESS 18-21 SEPTEMBER 2019, BĂILE FELIX



SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

AL XX-LEA CONGRES SNPCAR
A 42-a Conferință Națională de Neurologie – Psihiatrie și
Profesiuni Asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională
18-21 septembrie 2019, Băile Felix - România

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

DATE DE IDENTIFICARE:

Nume _____ Prenume _____
CNP. _____
Ocupație _____
Loc de muncă _____
Adresă _____ Localitate _____
E-mail _____ Număr de telefon _____

TAXE

Participare/ Registration Fees		Profesie/Speciality	Până la/ Until 31.05.2019	Între/ Between 31.05 - 31.07 2019	După/ After 01.08.2019
CONGRES/ CONGRESS	MEMBRI/ MEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	400 RON 300 RON	500 RON 350 RON	600 RON 400 RON
	NEMEMBRI/ NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	500 RON 350 RON	550 RON 400 RON	650 RON 450 RON
CURS PRECONGRES/ PREGONGRESS COURSE	MEMBRI/ MEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	100 RON 50 RON	125 RON 65 RON	150 RON 75 RON
	NEMEMBRI/ NONMEMBERS	MEDICI PRIMARI/SPECIALIȘTI/ PRIMARY/SPECIALISTS DOCTORS MEDICI REZIDENȚI, PROFESIUNI ASOCIATE/RESIDENT DOCTORS, ASSOCIATED PROFESSIONS	125 RON 75 RON	175 RON 85 RON	225 RON 100 RON
Persoana Însotitoare/Accompanying Person			300 RON	350 RON	400 RON

MODALITATE DE PLATĂ:

Taxa de participare se face în subcontul **SNPCAR de Congres și Precongres: RO12 BACX 0000 0030 0862 0001** deschis la **Unicredit Bank Timișoara, CUI: 11922278, Cluj-Napoca, Str. Victor Babeș, Nr. 43, Jud. Cluj**. Nu se admit plăți în cont prin mandat postal.
Pentru cei care doresc să plătească taxele de participare prin agenții / firme și solicită factură, plățile se fac în contul
România Travel Plus: RO 10124944 / RO 58 INGB 0001 0001 3596 8954.

Acest formular se va trimite completat, împreună cu dovada plății la: office@snpicar.ro, telefon: 0734.261.122 (Dr. Adriana Cojocaru);
lavinia.bodislav@rotravelpus.com, telefon: 0724.388.430 (Lavinia Bodislav)

* 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).

Semnătura.....

