

## Concluzii.

1. Markerii osoși sunt universal acceptați ca metodă de cercetare în studiile populaționale, dar utilitatea lor clinică la pacienții pediatrici rămâne controversată, nefiind descrise valori considerate normale la copii.

2. Valorile pyrilinks-ului la toți copiii investigați prezentau cifre înalte, fapt ce reflectă dominanța procesului de degradare a cartilajului articular și a sinovialei.

3. Nivelurile pyrilinks-ului și ale osteocalcinei au prezentat o variabilitate vădită în funcție de durata maladiei și tratamentul aplicat pacienților cu AJI.

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

## Bibliografie

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

2. **Ringold, Sarah.; Weiss, Pamela F.; Beukelman, Timothy.**;2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *ARTHRITIS*

& *RHEUMATISM*, 10(65), 2013, pp. 2499–2512. DOI 10.1002/art.38092 © 2013, American College of Rheumatology.

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

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

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

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

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

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

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

© Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcâi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu<sup>1,2</sup>, Cornelia Călcâi<sup>1,2</sup>, Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Nadejda Lupușor<sup>1,2</sup>, Nineli Revenco<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

#### SUMMARY

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

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

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

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

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

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

**Metodologia cercetării:** a fost efectuat un studiu longitudinal prospectiv caz-control pe un lot de 1036 copii, cu vârsta cuprinsă între 1-3 și 48±12 luni, care au suportat leziuni cerebrale perinatale (LCP) cu variat grad de severitate. Copiii din studiu au fost distribuiți în felul următor: cu LCP de grad ușor ( $L_{GU}$ ) – 422 cazuri, de grad moderat ( $L_{GM}$ ) – 310, de grad sever ( $L_{GS}$ ) – 304. Din toți copiii studiați au fost selectați

241 copii care au realizat EP. Lotul martor – 334 de copii „practic sănătoși”. Studiul a fost realizat în baza unui chestionar structurat în care au fost înregistrate toate datele referitoare la antecedentele familiale, personale și de boală ale copiilor investigați, rezultatele examenului clinic, paraclinic și ale tratamentului. Cu scop de precizare a diagnosticului, la suspecții pentru EP, a fost efectuată EEG, video-EEG (în incertitudinile diagnostice), RMN prin imagistică cerebrală. La 100 de copii cu LCP au fost apreciați factorii neurotrofici (FN) BDNF și CNTF din serul sangvin la analizatorul imunologic *STAT FAX-303*, operând prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA. Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

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

Tabelul 1.

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

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

Tabelul 2.

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

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

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

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

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

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

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

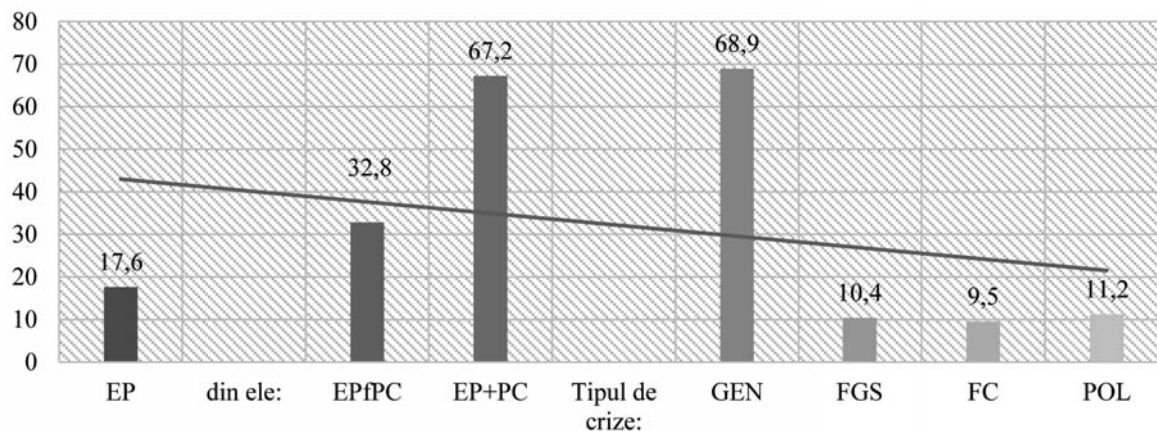
Crizele subtile s-au înregistrat la 34 (11,2%;  $95_{CI}$  9,39-13,01) copii din  $L_{GS}$ . S-au caracterizat prin modificări EEG, însă fără manifestări motorii evidente. La 5 (14,7%;  $95_{CI}$  8,63-20,77) subiecți s-a atestat o stare mentală provizoriu alterată, la 3 (8,8%;  $95_{CI}$  3,94-13,66)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

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

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

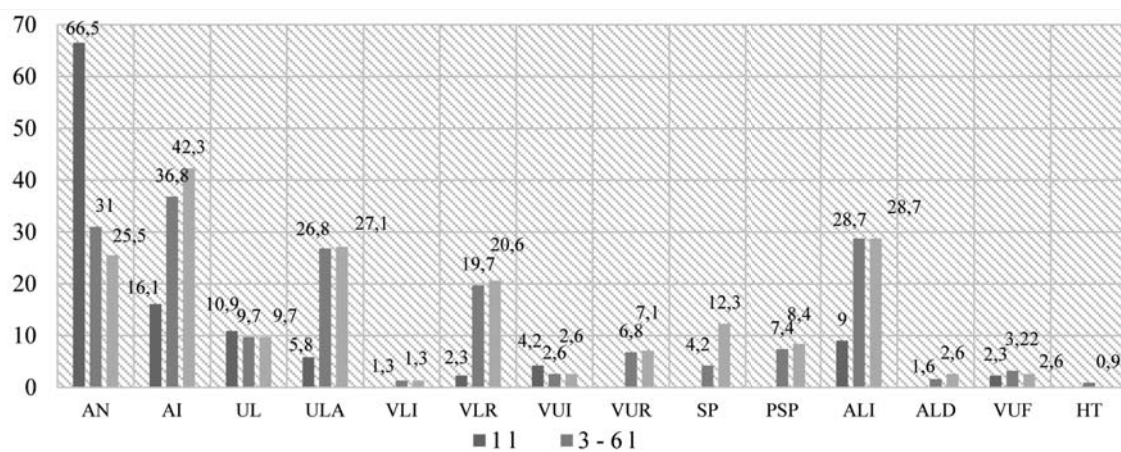
În  $L_{GS}$  majoritatea copiilor au prezentat modificări EEG exprimate prin diverse patternuri epileptiforme (figura 3).

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



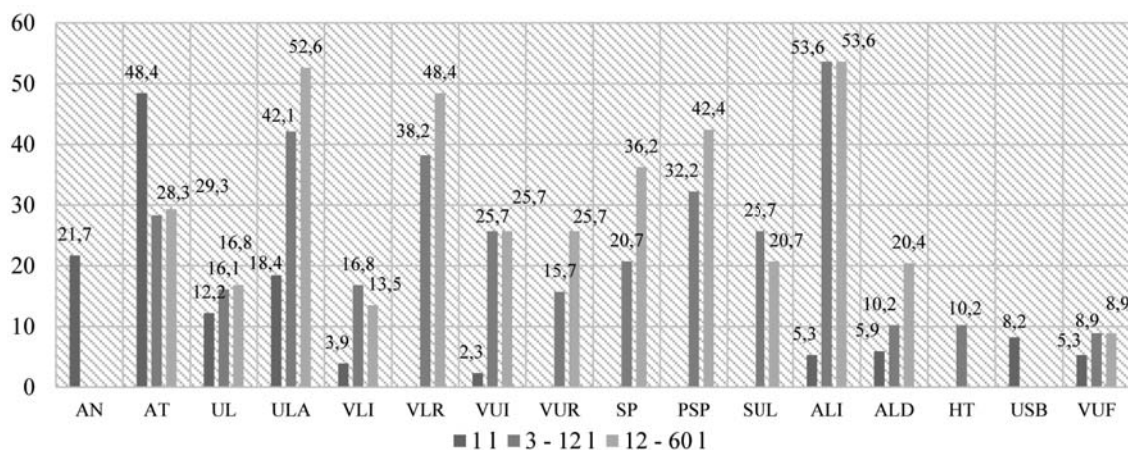
Notă: EPfPC – epilepsie fără PC, EP+PC – epilepsie cu PC, GEN – generalizate, FGS – focale generalizate secundar, FC – focale complexe, POL – polimorfe.

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



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

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



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

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

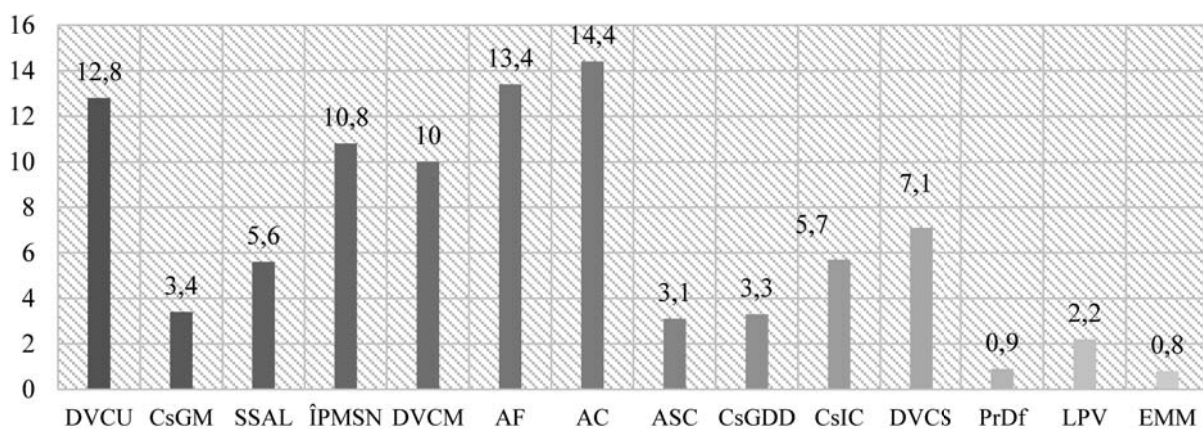
Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la 34 (3,3%; 95<sub>CI</sub> 2,75-5,85) pacienți fără accese a permis suspectarea crizelor subtile, ceea ce a facilitat stabilirea diagnosticului. Traseele înregistrate: descărcări epileptiforme periodice generalizate – 21 (61,8%; 95<sub>CI</sub> 53,47-70,13) cazuri; descărcări epileptiforme periodice lateralizate – 9 (26,5%; 95<sub>CI</sub> 18,93-34,07); status epileptic electric în timpul som-

nului lent (ESES) – 4 (11,8%; 95<sub>CI</sub> 6,27-17,33) cazuri.

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

Tabelul 3.

Concentrațiile serice ale BDNF și CNTF la 1-3 luni la copiii cu risc de EP (abs., %)								
Lorul de studiu	Concentrații serice ale FN							
	BDNF (pg/mL)				CNTF (pg/mL)			
	Nivelul seric	95 <sub>CI</sub>	p	RR	Nivelul seric	95 <sub>CI</sub>	p	RR
L <sub>GM</sub>	887,9	875,4-900,4	p<0,001	2,2	5,66	5,56-5,76	p<0,001	2,4
L <sub>GS</sub>	760,4	750,4-770,4	p<0,001	>2,5	4,77	4,72-4,82	p<0,001	>2,5
L <sub>GS</sub>	654	553-755	p<0,001	>2,5	4,2	3,55-3,89	p<0,001	>2,5

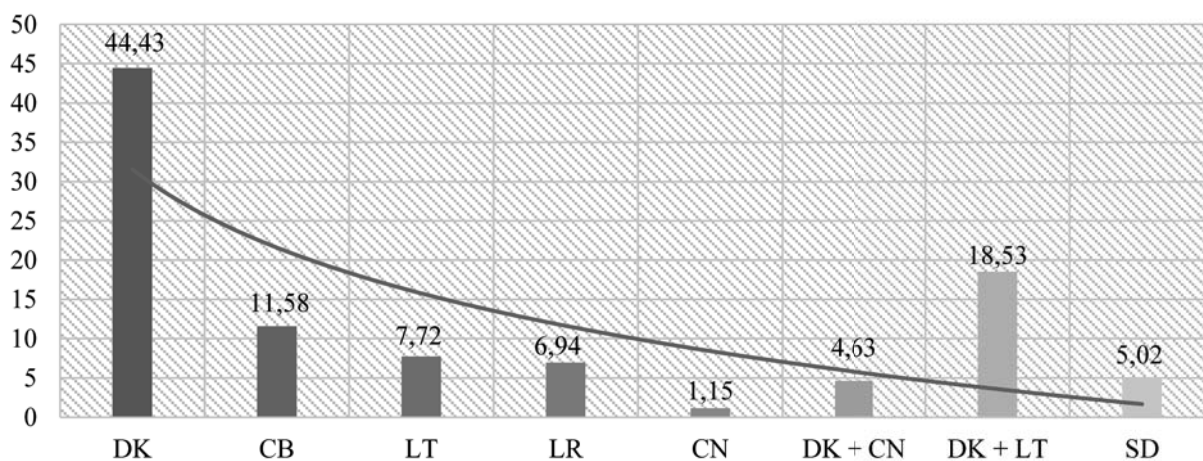


Notă: DVC – dilatarea ventriculelor cerebrale (U – ușoară, M – medie, S – severă), CsGM – chisturi gliotice minore, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, ÎPMSN – întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, ASC – atrofie subcorticală, CsGDD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

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

Majoritatea crizelor epileptice au fost controlate cu DrAE, în funcție de tipul crizei: valproat de sodiu (depakină) – în crizele generalizate, carbamazepină – în cele focale, lamotrigină sau topiramatul – generalizate, leviteracetam – focale, clonazepam – în crizele gene-

ralizate, combinațiile depakină cu clonazepam sau depakină cu lamotrigină, sau Synacthen Depot, în caz de farmacorezistență. Cel mai indicat preparat a fost depakină și combinația depakină + lamotrigină (figura 5).



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

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

**Discuții.** EP este cea mai răspândită afecțiune primară a creierului, care reprezintă o cauză de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvență mare la sugar și copilul mic, iar depistarea epilepsiilor deseori prezintă dificultăți, acestea făcându-se responsabile de declinul psihomotor. Recunoașterea bolii se bazează pe definiția operațională (practică) a EP, formulată în anul 2014 de către o comisie de experți din cadrul ILAE, conform căreia EP este o boală a creierului definită de oricare din următoarele condiții: (1) Două crize neprovocate (sau reflexe) care apar cel puțin cu

un interval > 24 h distanță; (2) O criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize similare pe viitor cu risc înalt de recurență (cel puțin 60%), după două convulsii neprovocate, care apar în următorii 10 ani; (3) Cel puțin 2 crize în cadrul epilepsiei reflexe. Prezența diagnosticului de sindrom epileptic [5, 6]. Cauzele acestei boli pot fi multiple, începând de la: (A) Genetice; (B) Structural-metabolice; (C) Necunoscute [7].

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

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

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

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

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

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

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

Dificultatea diagnosticului la copiii cu retard mental este deseori cauzată de vizualizarea și descrierea incorectă a evenimentelor epileptice de către aparținători, copiii lor fiind deseori în stare de continuă „obnubilare” mentală (crize obscure).

Crizele subtile sau oculte au fost înregistrate pe traseele EEG. Astfel de crize pot fi depistate ocazional la bolnavii cu PC. Ele pot asocia handicapul sever, dar uneori pot deveni ele însele responsabile de handicapul în creștere. Crizele subtile reprezintă o problemă majoră, cu un risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, ca urmare a faptului că ele nu se manifestă prin crize motorii, însă se exprimă clinic prin status mental alterat și tulburări comportamentale [13, 14]. Această stare este greu de diagnosticat la copii, deoarece schimbările de comportament și de

conștiință nu pot fi la fel de ușor recunoscute ca la pacienții adulți.

EEG este unicul și cel mai sigur test de apreciere a EP, care a facilitat stabilirea diagnosticului și a tipului de criză epileptică, selectarea medicației specifice, precum și controlul eficienței tratamentului.

EEG facilitează aprecierea modificărilor bioelectrice cerebrale și elucidarea mecanismelor neurofiziologice ale EP [13, 15], reprezentând examenul de elecție în diagnosticarea EP, care permite diferențierea crizelor epileptice de cele neepileptice, totodată are valoare prognostică [16], reflectă activitatea electrică a creierului în diverse regiuni (cortex, structurile subcorticale și tronculare) [17]. Într-un studiu recent se arată importanța variabilității clinico-electroencefalografice și se insistă asupra importanței diagnosticării timpurii a copiilor cu EP și encefalopatii epileptice [18].

Profilul anomaliilor neurofiziologice la copiii din studiul de față a fost variabil, caracterizând tipul acceselor. Anomaliile EEG întâlnite în LCP între 3 și 24 de luni, exprimate prin activitate lentă izolată ( $p < 0,001$ ), activitate lentă difuză și trasee dominate de vârfuri grupate periodic generalizate ( $p > 0,05$ ), denotă o frecvență redusă a activității bioelectrice cerebrale și semnifică prezența pragului convulsivant scăzut, cu un risc crescut de dezvoltare în viitor a EP ( $r_{xy} = -0,42$ ). Traseele dominate de vârf-undă lentă și spike-undă lentă denotă activitate epileptiformă comună copiilor cu LCP. Astfel de copii trebuie să fie evaluați în dinamică prin probe clinico-neuropsihologice și examene EEG.

Patternurile EEG, înregistrate interictal la copiii din  $L_{GS}$ , în special în epilepsiile generalizate, au fost exprimate prin modificări variabile, însumând aproximativ 9–11 tipuri de trasee ( $r_{xy} = -0,72$ ). În această ordine de idei, am observat prezența descărcărilor generalizate (complexe vârf-undă lente) la debutul crizelor, astfel încât: crizele tonice s-au asociat cu activitate paroxistică rapidă, cele tonico-clonice – cu unde lente ascuțite, vârfuri (lente) regrupate și spike-uri, cele atone – cu polispikes-uri și polivârfuri, cele mioclonice – cu polispikes-uri, undă lentă și spike-undă lentă. Traseele hipersaritmice au însoțit EEG interictal la copiii cu sindromul West, fiind reprezentate de hipersaritmia tipică și cea modificată. Prezența traseelor de tip „suppression burst” ( $p < 0,001$ ) la vârsta de 1-3 luni în acest grup sugerează un prognostic neurologic nefavorabil.

Crizele subtile reprezintă o problemă clinică majoră în neurologia pediatrică, cu risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu se manifestă prin crize motorii, dar se exprimă clinic prin status mental alterat și tulburări comportamentale [13, 19]. Înregistrările video-EEG indică prezența crizelor. Astfel de crize sunt responsabile de deficiențele cognitive, în special când debutează timpuriu și nu sunt recunoscute.

În studiul nostru traseele EEG au corelat statistic semnificativ cu prezența EP ( $r_{xy} = 0,42$ ). Traseul de

tip ESES, exprimat printr-un pattern EEG cu activitate epileptiformă permanentă, continuă, difuză de vârf-undă lentă în faza somnului lent, s-a dezvoltat în absența crizelor motorii și s-a asociat cu regres în neurodezvoltare.

Examenul imagistic este important și trebuie să devină unul de rutină la toți copiii cu LCP (în special, la vârsta de n.n. și sugar), în vederea depistării modificărilor țesutului cerebral, ceea ce permite aprecierea etiologiei și a prognosticului EP și, de asemenea, sugerează proveniența acceselor epileptice și favorizează diagnosticarea cauzelor EP. Thayyil S. et al. relatează că estimarea precisă a rezultatelor neurodezvoltării în LCP este importantă pentru managementul clinic și evaluarea terapiilor neuroprotectoare, iar RMN rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor neuropsihice după 1 lună [20].

Tablourile imagistice depistate au subsemnat modificările structurale ale țesutului cerebral și au corelat cu manifestările clinice ale EP. De exemplu, unul dintre modelele imagistice lezionale atestate la copiii născuți la termen cu LCP au fost dominate de leziuni cerebrale bilaterale sau asimetrice (chisturi intracerebrale), descrise anterior, care s-au întâlnit în EP generalizate. La copii cu convulsii polimorfe s-au depistat următoarele anomalii imagistice: atrofiile corticale, frontale și subcorticale, ventriculomegalii, cavități pencefalice, dilatarea spațiilor subarahnoidiene. Accesele focale s-au asociat cu următoarele modificări structurale: chisturi intracerebrale și cavități pencefalice unilaterale. Am obținut corelații medii ( $r_{xy} = -0,53$ ) între anomaliile RMN și unele forme de EP controlate medicamentos, ceea ce denotă o evoluție relativ pozitivă a bolii, iar corelația cu EP farmaco-rezistente ( $r_{xy} = -0,72$ ) reflectă un prognostic rezervat.

Mai multe studii reflectă importanța FN în procesele de neurodezvoltare. Fujita K. et al. menționează că BDNF este important în supraviețuirea, întreținerea și diferențierea țesutului nervos, protejând creierul în condiții nefavorabile [21]. Astfel că, în caz de ischemie cerebrală, expresia normală a BDNF poate fi afectată [22]. Nivelul înalt al FN asigură regresul anomaliilor neurologice până la conservarea defectului morfologic, provocat de leziune [23]. Se menționează că în cadrul ischemiei cerebrale are loc afectarea neuromediatorilor, neuropeptidelor, citokinelor, factorilor trofici, hormonilor și receptorilor lor, care în mod obișnuit funcționează într-un sistem unificat [23]. Faptul că în procesele ischemice se distrug proteinele condiționează un deficit al FN, argumentat de scăderea nivelului de ATP [24]. Luând în considerare rezultatele acestor studii și ale studiului nostru, deficitul de FN se evidențiază în cadrul LCP, condiționând insuficiența asigurării trofice și afectarea țesutului cerebral cu consecințe la distanță.

De asemenea, unii autori leagă EP de polimorfismul genic al BDNF. Niveluri scăzute ale BDNF au

fost apreciate la adulții cu EP [25]. Un alt studiu, realizat recent pe pacienți cu EP focală, a indicat o posibilă asociere cu genotipul C270T al genei BDNF la copiii cu EP posttraumatică. Se sugerează că alela T a genei BDNF influențează pro-BDNF, scăzând concentrația BDNF-matur, care reduce protecția neuronilor din mediul toxic, iar activitatea extracelulară a pro-BDNF poate contribui la dezvoltarea EP cronice [26].

Autorii unui studiu experimental pe modele de șobolani cu EP de lob temporal se pronunță că BDNF ar putea juca un rol critic în dezvoltarea EP. Studiul a stabilit o creștere a semnalizării BDNF/TrkB privind dezvoltarea progresivă a crizelor hipocampice și a sugerat importanța cercetărilor viitoare pentru prevenirea mecanismelor epileptogenezei în populațiile de copii cu risc [27]. Studiile recente sugerează reglementarea BDNF pentru inhibarea epileptogenezei [28] și inițierea studiilor de perspectivă pentru cercetarea influenței BDNF/TrkB în creierul normal, precum și în cel epileptic [29].

Garcia N. et al. susțin că CNTF și CNTFR $\alpha$  au efecte trofice și de întreținere a mai multor tipuri de neuroni periferici și centrali, dar și a neurogliei și a celulelor din afara sistemului nervos [30]. Alți autori sugerează necesitatea administrării preparatelor care conțin CNTF la toți pacienții cu leziuni cerebrale la etapele timpurii ale bolii [31].

Studiul realizat de noi a confirmat ipoteza că modificările trofice ale țesutului cerebral sunt întreținute de deficitul FN, care persistă în LCP. Analizând expunerile autorilor referitoare la importanța FN (BDNF și CNTF), sugerăm implicarea lui în procesele de neurodezvoltare, ameliorând funcțiile motorii și cognitive.

Calcularea riscului bolii epileptice în cazul BDNF (RR=1,9,  $r_{xy} = -0,946$ ) și CNTF (RR=2,2,  $r_{xy} = -0,948$ ) a sugerat un risc moderat de apariție a EP în L<sub>GM</sub>. La copiii din L<sub>GS</sub> valorile semnificativ scăzute ale FN sugerau un risc major de probleme neurologice și EP severe: BDNF (RR=2,9,  $r_{xy} = -0,902$ ) și CNTF (RR=3,8,  $r_{xy} = -0,956$ ). În evoluție, la vârsta de 12 luni valorile absolute semnificativ scăzute ale BDNF și CNTF corelau cu anomaliile imagistice și EEG. Valorile relative ale BDNF s-au majorat cu 25% la 12 luni comparativ cu 3 luni la pacienții cu EP, iar cele ale CNTF – cu 32%, ceea ce explică rolul intrinsec al acestor FN în procesele de neurodezvoltare, pe de o parte, și pe de altă parte, implicarea lor în procesele de epileptogeneză și în modelele epigenice de dezvoltare a epilepsiei.

S-a observat o corelație puternică între valorile scăzute ale FN: BDNF ( $r_{xy} = -0,59$ ) și CNTF ( $r_{xy} = -0,64$ ) și tulburările structurale ale creierului, ceea ce a permis înțelegerea unor laturi patogenetice ale EP.

Au fost determinate corelații între concentrațiile serice ale FN la 1–3 luni, modificările EEG și riscul de dezvoltare a EP: în EP cu forme ușoare (rezolvate): BDNF –  $r_{xy} = -0,24$  și CNTF –  $r_{xy} = -0,22$ , indică o evoluție favorabilă a bolii; în EP cu forme medii: BDNF

$-r_{xy} = -0,32$ ,  $CNTF - r_{xy} = -0,39$ , indică necesitatea controlului medicamentos cu DrAE pe termen lung; iar în EP cu forme severe:  $BDNF - r_{xy} = -0,72$ ,  $CNTF - r_{xy} = 0,74$ , datele sugerează dezvoltarea farmacorezistenței și evoluție spre encefalopatii epileptice, cu tulburarea severă a proceselor neurofiziologice.

Nivelurile scăzute ale BDNF și CNTF (obținute în cadrul studiului) la copiii cu LCP și EP confirmă opiniile noastre despre implicarea acestora în procesele de neurodezvoltare. Cu cât nivelurile BDNF și CNTF sunt mai scăzute, cu atât gradul de suferință al funcțiilor creierului este mai sever. Rezultatele obținute în studiu și sinteza datelor din literatură confirmă faptul că BDNF și CNTF reprezintă biomarkeri importanți în aprecierea gradului de suferință al SNC și celui de neurodezvoltare. Variații mari ale concentrațiilor FN au fost observate și la pacienții cu EP în evoluția creșterii, ceea ce argumentează intensitatea crescută a proceselor neuroplastice la ei și implicarea lor în procesele de epileptogeneză.

Unii autori susțin că administrarea CNTF-coloagen într-un model experimental pe culturi de celule promovează supraviețuirea, migrația, proliferarea și diferențierea celulelor neuronale stem/precursoroase după prejudiciul SNC. Acest sistem poate fi folosit pentru a spori micromediul în zona lezată a SNC [32]. Studiile de viitor urmează să aprecieze efectele CNTF, în special asupra pacienților cu PC și EP. Se sugerează administrarea CNTF cu scop de profilaxie a crizelor epileptice [33].

Luând în considerare mecanismele de acțiune ale BDNF și CNTF și concentrațiile serice scăzute la bolnavii cu LCP și EP, sugerăm necesitatea administrării acestor FN în etapele inițiale ale bolii. Probabil că creșterea semnificativă a valorilor BDNF și CNTF la bolnavii cu EP indică rolul lor reglator și neuroprotector în această boală, pe de o parte, iar pe de alta, necesitatea inițierii preparatelor cu efecte de reglare a proceselor autoimune în această maladie.

Împărtășim opiniile mai multor cercetători, precum că BDNF și CNTF întrețin maturizarea celulelor nervoase, protejează neuronii corticali de destrucție, de asemenea ameliorează neuroplasticitatea și abilitățile de neurodezvoltare. Copiii care au suportat leziuni cerebrale de grad ușor sau mediu au un suport neurotrofic scăzut, de aceea necesită corecție cu preparate neuroprotectoare, începând cu vârstele mici.

#### **Concluzii:**

1. Epilepsiile structurale se întâlnesc frecvent printre copiii cu leziuni cerebrale perinatale (23,3%) de grad moderat (21,3%) și ever (57,6%), sunt comune copiilor cu paralizie cerebrală și condiționează declinul neuropsihic.

2. Epilepsiile generalizate prevalează ca frecvență (80,1%), comparativ cu cele focale (19,9%) la sugarii cu leziuni cerebrale perinatale, vârsta de sugar fiind decisivă în debutul epilepsiilor structurale (97,1%).

3. Examenul imagistic, ca și cel electroencefalografic, este oportun în cadrul leziunilor cerebrale, în vederea confirmării anomaliilor structurale și celor neurofuncționale, ceea ce permite aprecierea etiologiei, managementului de diagnostic, conduitei terapeutice și a prognosticului epilepsiilor.

4. Corelațiile statistice directe dintre nivelurile serice ale BDNF și CNTF (la 3 luni,  $r_{xy} = 0,939$ , și la 12 luni,  $r_{xy} = 0,844$ ) notifică valoarea lor ca biomarkeri importanți ai neurodezvoltării, precum și ai gradului de suferință neuronală. Severitatea epilepsiei depinde, în mare parte, de concentrațiile semnificativ scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF).

5. Legăturile indirecte puternice între modificările imagistice cerebrale, cele neurofiziologice și valorile absolute scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF), denotă probabilitatea dezvoltării epilepsiei la copiii cu leziuni cerebrale perinatale și evocă necesitatea administrării terapiilor preventive neuroprotectoare în etape timpurii ale bolii.

#### **Bibliografie.**

1. Groppa S, Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.

2. Knezevic-Pojancev M. Greșeli de diagnostic și terapie în epileptologia copilului. În: Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România, 2011, 14(4): 27-37.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137: 119–129.

4. Boyd RN, Jordan R, Parezzer L et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: BMC Neurology, 2013, 13: 57.

5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: Epilepsia, 2014, 55(4): 475–482.

6. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. In: Epilepsia, 2016, 1–8. doi: 10.1002/epi4.5

7. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. In: J Epilepsia, 2011, 52(6):1058–1062.

8. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. Neural Plast, 2016, 2016: 4901014. doi: 10.1155/2016/4901014.

9. Kirton A, deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, 44(11): 3265-3271.

10. Ricci D, Mercuri E, Barnett A et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with



perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: *Stroke*, 2008, 39(2): 403–410.

11. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: Артсервис. 2011. 680 с.

12. Knezevic-Pojancev M, Mikov A. Epilepsia la copiii cu paralizie cerebrală. În: *Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*, 2010, 13(3): 103-109.

13. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. In: *Epilepsia*, 2007, 48(8): 39–41.

14. Гузева ВИ. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство. 2007. 568 с.

15. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. In: *Pediatrics*, 2010, 125(2): 358-366.

16. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: *Pediatr. Neonatal*, 2015, 56(5): 307-316.

17. Niedermeyer E, Lopes D, Silva F. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Fifth Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005.

18. Micheu CI. Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil. In: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2014, 17(2): 27-36.

19. Brophy GM, Bell R, Claassen J et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocrit Care*. 2012, 17(1): 3-23.

20. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers for predicting neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy: a meta-analysis. In: *Pediatrics*, 2010, 125(2): 382-395.

21. Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. In: *Placenta*, 2011, 32(10): 737–744.

22. Mureșanu D. Factorii neurotrofici. București: Librispress, 2002, 85-113, 131-151, 163-168, 223-299.

23. Gusev E, Skvortsova VI. Secondary Neuroprotection. In: *Brain Ischemia*, 2003, 285-351.

24. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. In: *Pediatr. Int.*, 2011, 53(4): 454-462.

25. LaFrance WC, Leaver JK, Stopa EG et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. In: *Neurology*, 2010, 75(14): 1285–1291.

26. Unalp A, Bora E, Cankaya T et al. Lack of Association of Childhood Partial Epilepsy with Brain Derived Neurotrophic Factor Gene. In: *Scientific World J.*, 2014, 55(4): 475-482.

27. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. În: *Neurobiology of Disease*, 2011, 42(1): 35–47.

28. Landweer S. Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report. In: *Epilept.*, 2008, 25: 35-42.

29. Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor and Epilepsy – A Missing Link? In: *Epilepsy Curr.*, 2005, 5(3): 83–88.

30. Garcia N, Santafe MM, Toma's M et al. Exogenous ciliary neurotrophic factor (CNTF) reduces synaptic depression during repetitive stimulation. In: *J. Peripheral Nerv. System*, 2012, 17(3): 312–323.

31. Hadjiu E, Hadjiu S, Revenco N, Calcii C, Iliciuc I. The role of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the treatment of specific developmental motor disorders in infant. In: *Europ. J. Neurology*, 2014, 21(Issue Supplement s1 PP3036): 557.

32. Yang Z, Qiao H, Li X. Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior. In: *Sci. China Life Sci.*, 2010, 53: 504-510.

33. Bechstein M, Häussler U, Neef M et al. CNTF-mediated preactivation of astrocytes attenuates neuronal damage and epileptiform activity in experimental epilepsy. In: *Exp. Neurol.*, 2012, 236(1): 141-150.