

UNII MARCHERI IMUNOLOGICI ÎN EPILEPSIILE COPIILOR PRIMULUI AN DE VIAȚĂ

Cornelia Calcîi

Cursul de Neurologie Pediatrică USMF „Nicolae Testemitanu”

Summary

In this work, we studied 108 children with well-defined epilepsy but without any clinical evidence of immunological disorder or acute infection in order to evaluate the prevalence of a large set of autoantibodies and their association with various factors including etiology, type and severity of epilepsy.

Rezumat

În aceasta lucrare am studiat 108 copii cu diagnosticul de epilepsie, fara o evidenta clinica a unor afectiuni imunologice sau a unor infectii acute, pentru evaluarea unor markeri si asocierea acestora cu diversi factori asa ca etiologia, tipul si severitatea epilepsiei.

Actualitatea temei

Conceptia ca sistemul imun joaca un rol important în procesele de epileptogeneza ale mai multor forme de epilepsii a fost propusa înca cu 20 de ani în urma. De atunci numeroase studii au raportat existenta unei largi varietati de alterari imunologice la pacientii epileptici, precum si raspunsul favorabil al unor sindroame epileptice la tratamentul imunomodulator, precum si asocierea epilepsiei cu alte maladii mediate imun. Deaceea o directie prioritara pentru multe studii ar fi evaluarea dereglarilor imunologice în diverse sindroame epileptice, iar progresele actuale în tehnicile moleculare imunologice pot contribui la elucidarea acestei probleme. Evidenta aberatiilor sistemului imun la pacientii cu epilepsie a fost studiata de multi autori, care au evaluat prezenta anticorpilor antifosfolipidici la 19-26 % pacienti cu epilepsie- maturi (Seager) , iar dupa alte studii la 13% copii cu epilepsie partiala (Angelini). Deasemenea a fost raportata o deficiente a imunoglobulinei A la 25% pacienti cu epilepsie (Fontana). La populatia de copii, mecanismele imune, care joaca un rol important în patogenia epilepsiei, au fost dovedite prin administrarea de preparate hormonale si imunoglobuline în cazurile de epilepsii rezistente, precum si de encefalopatii epileptice.

Importanta schimbarilor imunologice la pacientii cu epilepsie ramîne totusi obscura. Oricum prevalenta epilepsiei în afectiunile imunologice specifice (ex.celiachie,lupusul eritematos de sistem) sugereaza ideea ca mecanismele imunologice joaca un rol esential în patogenia epilepsiei. Alte date vin din studierea encefalitei Rasmussen (Fontana), un sindrom

specific copiilor cu vârstele 1-10 ani, care are ca manifestare clinica convulsiile unilaterale simple sau complexe parțiale, care evoluiăza ulterior spre epilepsie parțială continuă cu hemipareza. Este, de asemenea, asociată cu alterarea mentală severă.

.....Multiple studii au raportat schimbări în una sau mai multe clase de Ig la pacienții epileptici, dar datele multiplelor studii sunt inconstante și deseori conflictuale (Tabelul 1). Acest lucru este datorat, probabil, heterogenității populației de pacienți, dependența de sindromul epileptic, vârsta și debutul convulsiilor, tratamentul cu diverse antiepileptice. Unii autori explică cauzele ce duc la scăderea nivelului de Ig A anume prin eterogenitatea crizelor.

Tabelul 1

Studiile efectuate anterior pentru evaluarea Ig G,M,A la pacienții cu epilepsie

Autorii	Caracteristica populației de pacienți	Rezultate
Seager	Epilepsie (n=32)	Deficiența de Ig A la 5 pacienți
Fontana	Epilepsie idiopatică (n=364)	Asociere cu o reducere semnificativă a Ig A în ser
Duse	Epilepsie (n=12)	Reducerea Ig A la tratamentul cu hidantoine
Eeg-Oloffson	Epilepsie focală (n=24)	Deficiența de Ig G la 6 pacienți
Haraldsson	Epilepsie (n=26)	Nivel crescut de Ig G și Ig M
Van Engelen	Reviu a 24 studii cu administrare de Ig i/v în epilepsie	Deficiența de Ig G la 25% pacienți
Callenbach	Epilepsie (n=282)	Cresterea nivelului de IgA, IgG comparativ cu grupa de control inițial, dar după 3 luni de tratament descreșterea nivelului de IgA și creștere a IgG

O prevalență marită a Ac antifosfolipidici (anti PhL) și antinucleari (ANA) a fost raportată atât în grupurile de studiu ale persoanelor mature, cât și a celor pediatrice, din care a fost exclus sindromul antifosfolipidic sau lupusul eritematos de sistem. După datele lui Verrot (2007) prezența IgG de clasa cardiolipinei (aCL) a fost întâlnită la 20% din numărul de 163 pacienți cu epilepsie. În studiile lui Peltola (2000) s-a observat o creștere a anticorpilor antifosfolipidici (clasa aCL) în 23% în epilepsiile focale la un număr de 90 pacienți. Angelini raportează 3 cazuri de aCL pozitivi la o serie de 23 copii cu crize parțiale (Angelini 1998). Eriksson a raportat o prezență de aCL la 44% din copii cu crize polimorfe, de etiologie simtomatică, debut precoce și control al crizelor slab (Erikson 2001).

Obiectivele lucrării

Evaluarea Ac anti PhL, Ig G, M, A la 108 copii cu diagnosticul de epilepsie, fără o evidență clinică a unor afecțiuni imunologice sau a unor infecții acute și asocierea acestora cu diverși factori așa ca etiologia, tipul și severitatea epilepsiei.

Material și metode

Studiul dat a fost efectuat la baza clinică ICSPÎDOSM și C din or. Chișinău, în secțiile de neuropsihiatrie a nou-născuților și epileptologie, pe parcursul anilor 2008-2009. În studiu au fost incluși 108 copii (vârsta 0-2ani), cu diagnosticul cert de epilepsie, stabilit atât pe baza datelor clinice, anamneșticului, precum și pe baza investigațiilor efectuate: EEG, alte tehnici neuroimagingice. Criteriile de includere ale pacienților au fost: (1) epilepsia de orice tip sau etiologie, (2) lipsa semnelor caracteristice unei afecțiuni sistemice, maladiilor țesutului conjunctiv, unor afecțiuni reumatice, unor infecții acute. Părinții au fost informați privind scopul

studiului si si-au dat acordul informat. Grupul de control au constituit 60 de copii sanatosi de aceiasi vîrsta.

A fost elaborat un chestionar structurat pentru recoltarea datelor demografice, tipului si duratei epilepsiei , frecventa crizelor, anamneza perinatale, lungimea perioadei intercritice. Tipul epilepsiei a fost stabilit pe baza criteriilor ILAE (1989) (Ligii Internationale de Combatere a Epilepsiei).

De la acesti copii a fost recoltat 2,5 ml de sînge venos, care a fost centrifugat si congelat la temperatura de -70°C. Ulterior serul a fost transportat în laboratorul imunologic al firmei „DAC-spectromed”, unde utilizîndu-se chiturile pentru determinarea screening a Ac antifosfolipidici , precum si a Ig generale(G,M,A). Valorile normale ale Ig G au fost cuprinse între 5,4-16,5 mg-ml, ale Ig M- 0,5-2 mg-ml, ale Ig A- 0,8-4,0 mg-ml, ale anti PhL – mai putin de 10 GPL-ml .

Rezultatele obținute

Grupul de studiu a fost alcatuit din 58 baieti si 50 fete cu vîrsta cuprinsa între 0-18 luni. Grupul de control a fost alcatuit din 60 de copii (36 baieti si 24 fete) cu vîrsta medie de 1 an (1-24 luni). Vîrsta medie de debut al convulsiilor a fost de 6 luni (0-12 luni). În grupul de studiu numarul de copii cu o valoare anormala a cel puțin un marker imunologic a fost de 56 (51,8%) , iar 32 (29,6%) au avut mai multi marcheri cu valori anormale. În grupul de control 15 copii (25%) au avut cîte o valoare anormala a unui marker.

Grupul de studiu s-a prezentat cu un numar mare de subiecti carora li s-au depistat anticorpii antifosfolipidici -17 copii (15,7%), comparativ cu grupul de control 3 copii (5%)(P=0,011).

Nu s-a observat vre-o corelatie anumita privind vîrsta, sexul, debutul epilepsiei, frecventa si durata convulsiilor si nivelul de anticorpi antifosfolipidici depistati.

Nivelul scazut de Ig A a fost depistat la 34 copii (31,4 %), cresterea Ig G- la 19 copii (17,5%), cresterea nivelului Ig M a fost depistat în 6 cazuri, ce constituie 5,5%. În grupul de control acesti marcheri au fost depistati: Ig A în 2 (3,3%) cazuri, Ig M- 3 cazuri (5%) cazuri, Ig G- în 9 cazuri (15%).

A fost remarcata o prevalenta înalta a anticorpilor antifosfolipidici (80%) la un subgrup de 5 copii, care prezentau din punct de vedere clinic crize multiple, rezistente la tratament, atît cu caracter localizat, cît si generalizate. Debutul convulsiilor la acest subgrup de copii a fost în mediu la 6 luni, cu o durata pîna la momentul studiului de 1 an si jumate. La examinari adaugatoare nu s-a remarcat vre-o afectiune vasculara, precum si niciunul din copii n-a utilizat preparate antiepileptice care se pot asocia cu dereglari imunologice.

Tabelul 2

Date clinice și titrul de anticorpi antifosfolipidici la 5 copii cu accese polimorfe

Caz	Vîrsta (luni)	Sexul	Tipul acceselor, frecvența	EEG	Titrul de anticorpi antifosfolipidici
1	4	masc	Polimorfe, mai mult de 5 ori-zi	Dereglari iritative multifocale	24,786 GPL-ml
2	8	fem	Polimorfe, mai mult de 1 data-luna	Normal	18, 429 GPL-ml
3	6	fem	Polimorfe, mai puțin de 1 data-luna	Vîrfuri si unde continue pe parcursul somnului	20,562 GPL-ml
4	7	masc	Polimorfe, mai mult de 1 data-zi	Descarcari focale în regiunea centrala pe dreapta	17, 324 GPL-ml
5	5	masc	Polimorfe, mai mult de 2 ori-saptamîna	Dereglari iritative multifocale	14,948 GPL-ml

În tot grupul de studiu schimbări la TC cerebrală sau RMN cerebrală s-au remarcat la 35 % din cei studiați. Dintre acestea se menționează : chisturi periventriculare datorate asfixiei sau ischemiei cerebrale, dilatări ale spațiului subarahnoidian, atrofii corticale, neoplasm(2 cazuri), asimetrie hipocampală.

Medicamentul cel mai utilizat a fost carbamazepina (45-63% pacienți), iar în cazurile generalizate s-au utilizat valproatele (54-80%).

Discuții

Frecvența înaltă a crizelor și durata lungă a epilepsiei la copii pot duce la schimbări în sistemul imun, ca de exemplu prezența de Ac antifosfolipidici. Din rezultatele obținute, observăm prevalența înaltă a Ac antifosfolipidici (15,7%), comparativ cu grupul de studiu, unde numai în 5% (p=0,011) s-au depistat aceste schimbări. De asemenea unul din scopurile noastre a fost depistarea și a altor schimbări imunologice (titrele de Ig A, M, G) la copii cu epilepsie în primul an de viață. În examinările efectuate am observat modificarea titrelor de Ig A, care s-a dovedit a fi scăzută la 34 copii (31,4 %), comparative cu grupul de control, unde am avut 3,3%. Creșterea nivelului Ig G s-a remarcat la 19 copii (17,5%), spre deosebire de grupul de control, unde schimbări au parvenit în 9 cazuri (15%). Schimbări în titrul de Ig M sub forma de creștere s-a remarcat în 6 cazuri, ce constituie 5,5%(control-3 cazuri (5%)).

Ac antifosfolipidici au fost depistați în circa 80% cazuri la pacienții cu epilepsii simptomatice generalizate și la cei cu crize polimorfe. Titrele în acest grup de copii au fost medii sau slab pozitive. Copiii cu convulsii polimorfe au un debut mai precoce al convulsiilor și o durată mai lungă a epilepsiei. De asemenea crizele acestora sunt de cele mai multe ori simptomatice și sunt rezistente la tratament. Unele studii (Duse 2000) au arătat eficiența tratamentului cu imunoglobuline la cei care manifestau rezistența la tratamentul cu antiepileptice. În studiul nostru nici un copil n-a urmat tratament cu imunoglobuline.

Oricum semnificația clinică a Ac antifosfolipidici în epilepsie încă mai rămâne deschisă. Există două mecanisme patogenetice care pot explica relația dintre prezența Ac antifosfolipidici și semnele neurologice ce apar: evenimentele trombotico-ischemice din SNC (Herranz și Greaves) și afectare celulară mediata imun (Bouma). În studii experimentale s-a dovedit că Ac antifosfolipidici pot afecta funcția neuronală prin acțiunea directă a terminațiilor nervoase și reducând canalele de Cl mediate de receptorii GABA, reducând astfel legăturile dintre celule. De asemenea a fost postulat faptul că alături de Ac antifosfolipidici mai există și anticorpi către endoteliul vascular, care produc apoptoza.

S-au mai remarcat modificări privind prevalența IgA la copiii cu epilepsie, comparative cu lotul de studiu. La acestea s-a menționat scăderea titrului în 31,4%, comparative cu lotul de control, unde schimbări s-au depistat doar în 3,3%. În ce privește Ig M și Ig G, rezultatele au fost practic similare cu lotul de control. În literatură, foarte des scăderea titrului de Ig A se descria drept o consecință a medicației antiepileptice utilizate, în special, datorându-se utilizării fenitoină (Aarli 2003). În studiul nostru pacienții nu au utilizat fenitoină, de aceea scăderea titrului de Ig A, posibil, se datorează utilizării de alte antiepileptice (carbamazepina, acidul valproic), ori a efectului asupra sistemului imun a însăși maladiei (singurele accese pot duce la formarea de citokine, care, la rândul lor, au un efect imunomodulator).

Concluzii

Prevalența înaltă a anticorpilor antifosfolipidici la copiii cu epilepsie, mai ales în subgrupul celor cu debut precoce, frecvența înaltă a crizelor, rezistența la tratament, polimorfismul acestora arată că dereglările imunologice sunt asociate cu epilepsia. Această legătură mai este dovedită și prin faptul că administrarea de tratament imunomodulator poate reduce crizele, făcându-le chiar să dispară. Concentrația scăzută în ser a Ig A este specifică pentru copiii care suferă de epilepsie, pe când cea de Ig M sau Ig G nu este specifică pentru pacienții cu accese, fiind practic similară cu cea din lotul de control. Concentrația scăzută a Ig A se poate datora atât medicației antiepileptice, cât și efectului propriu-zis a maladiei (epilepsiei) asupra sistemului imun.

Bibliografie

- 1 Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15:41–50.
2. Angelini, L., Granata, T., Zibordi, F., Binelli, S., Zorzi, G., Besana, C., 1998. Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 29, 249–253.
3. Bouma, P.A.D., 1992. Determining the prognosis of childhood epilepsies by establishing immune abnormalities. *Clin. Neurol. Neurosurg. (Suppl.)* 94, S54–S56
4. Duse, M., Notarangelo, L.D., Tiberti, S., Menegati, E., Plebani, A., Ugazio, A.G., 1996. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin. Exp. Immunol.* 104 (Suppl. 1), 71–76.
- 5 Eriksson K, Peltola J, Keränen T, Haapala AM, Koivikko M. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res* 2000;46:129–37.
- 6 Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttmann RD, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358–68.
7. Greaves, M., 1999. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353, 1348–1353.
8. Herranz, M.T., Riviar, G., Khamashta, M.A., Blaser, K.U., Hughes, G.R., 1994. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 37 (4), 568–571.
9. Ilciuc I. "Curs de Neuropediatric", Chisinau 2006
10. Ilciuc I, A. Bîrca, Sv. Hadjiu, „Epilepsia si sindroamele epileptice la copii”, Chisinau 2000
11. Ilciuc I, V. Diaconu, C. Calcîi, „Epilepsia copilului mic ” Chisinau 2008
- 12 Peltola JT, Haapala AM, Isojärvi JI, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am J Med* 2000;109:712–7.
- 13 Verrot D, San-Marco M, Dravet C, et al. Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med* 1997;103:33–7.