

ANTICORPII ANTIFOSFOLIPIDICI LA COPIII CU EPILEPSIE

Cornelia Calcîi, Svetlana Hadjiu

Clinica de Neuropediatrie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Antiphospholipid antibodies in children with epilepsy

Evidence of immune system aberrations in patients with epilepsy includes antiphospholipid antibody positivity in adult patients with epilepsy with a prevalence of 19–26% and in 13% of children with partial epilepsy. Also immunoglobulin A deficiency has been reported to exist in up to 25% of epilepsy patients. The possible role of immune mechanisms in the pathogenesis of childhood epilepsy is clinically supported by the effectiveness of immunomodulatory treatments in cases with catastrophic childhood epilepsies.

Rezumat

Deregările sistemului imun la pacienții adulți și la copii cu epilepsie sunt confirmate prin prezența anticorpilor antifosfolipidici în ser, și se întâlnește, cu o frecvență de 19-26% și 13% la copiii cu epilepsie parțială. La pacienții cu epilepsie (25%) este raportată lipsa imunoglobulinei A. Probabil, rolul mecanismelor imune în patogeneza epilepsieiilor catastrofale la copii, este susținut prin eficacitatea din urma administrării tratamentului cu preparate imunomodulatorii.

Actualitatea

Concepția că sistemul imun joacă un rol important în procesele epileptogenetice a mai multor forme de epilepsie a fost propusă încă cu 20 de ani în urmă. De atunci numeroase studii au raportat existența unei largi varietăți de alterare imunologică la pacienții epileptici, precum și răspunsul favorabil al unor sindroame epileptice față de tratamentul imunomodulator, precum și asocierea epilepsiei cu alte maladii mediate imun. Deaceea, o direcție prioritară pentru multe studii ar fi evaluarea dereglărilor imunologice în diverse sindroame epileptice, iar progresele actuale în tehnicile moleculare imunologice, pot contribui la elucidarea acestei probleme. Evidența aberațiilor sistemului imun la pacienții cu epilepsie a fost studiată de mulți autori și a fost expusă o prezență de anticorpi antifosfolipidici la 19-26 % pacienți cu epilepsie (maturi), iar după unele studii [8, 5, 11] la 13% copii, cu predominarea acestora în epilepsiile parțiale. În patogenia epilepsiei a fost demonstrat rolul mecanismelor imune, prin administrarea de preparate hormonale și imunoglobuline în epilepsiile rezistente, precum și în encefalopatiile epileptice [6, 8].

Cele mai inițiale studii efectuate în privința anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu convulsii au fost efectuate în anul 1985 de către Mackworth-Young și Hughes, care au raportat o prevalență înaltă a acestora în grupul pacenților cu lupus eritematos de sistem [7]. Mai târziu Inzelberg și Korcyn au descris patru pacienți cu debut al convulsiilor tardiv, care nu aveau LES, dar au fost depistați pozitivi pentru anticorpii dați [6]. Acești autori au propus ideea că convulsiile la pacienții la care au fost depistați anticorpii antifosfolipidici sunt expresia evenimentului ischemic ce apare în creier datorită hipercoagulabilității provocate de acești anticorpi [5]. Angelini a studiat 23 de copii cu crize parțiale și fără evidență clinică a LES. Trei dintre aceștea, cu epilepsie de lob frontal, au fost depistați pozitivi pentru anticorpii antifosfolipidici. El sugerează ideea că acești anticorpi pot fi implicați în mecanismele mediate imun, care pot face parte din patogenia epilepsiilor parțiale [2]. Oricum, prevalența mare a autoanticorpilor în epilepsie, poate să mai fie datorată și preparatelor antiepileptice utilizate, în special fenitoini, dar pînă la urmă originea acestora pare să rămînă obscură.

Verrot a studiat 163 de pacienți cu epilepsie pentru a determina relația dintre această maladie și prezența anticorpilor antinucleari și antifosfolipidici. El a arătat că anticorpii clasei aCL au fost prezenți la 20% de pacienți indiferent de tipul epilepsiei, tratamentul administrat, vîrstă și sex [2]. Deci, acest autor iar sugerează ideea că acești anticorpi ar juca un rol important în patogenia epilepsiei.

Scopul

Studierea titrului anticorpilor antifosfolipidici și evaluarea corelației lor cu manifestările clinice la pacienții cu epilepsie.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat la Clinica neuropsihiatrie în secțiile de neuropsihiatrie a nou-născuților și psihoneurologie și epileptologie de la ICȘDOSMșiC. Pentru realizarea obiectivelor propuse, în studiu au fost incluși 108 copii (**lotul I**), cu vârstele cuprinse între 2 săptămâni -24 luni (vârsta medie $9,2 \pm 1,2$ luni), dintre acestea 61 (56,0%)- băieți și 47 (44,0%) fete. Grupul de referință au constituit 108 de copii fără istoric de acces convulsiv, practic sănătoși (**lotul II**) de aceeași vârstă, dintre ei 49 băieți (45,0%) și 59 (55,0%) fete. Selectarea pacienților pentru lotul de cercetare s-a efectuat după următoarele **criterii de includere:** (1) convulsii epileptice de orice tip sau etiologie, (2) lipsa semnelor caracteristice unei afecțiuni sistemice, maladiilor țesutului conjunctiv, unor afecțiuni reumatice, unor afecțiuni alergice, (3) schimbări specifice la EEG (dar nu obligatoriu), (4) vârsta (2 săptămâni-24 luni). În studiu au fost incluși copiii care au manifestat convulsii acute, dar nu prezentau focar epileptic pe traseul EEG. Părinții au fost informați privind scopul examenului și și-au dat acordul pentru participarea în studiu. Ulterior copiii au fost observați în dinamică, în condiții de staționar și ambulator. Pentru evaluarea pacienților a fost alcătuit un chestionar special, în care au fost incluse toate datele necesare pentru colectarea datelor demografice, de cercetare clinică și paraclinică: numele prenumele, datele anamnezei perinatale, prezența de convulsii de diferită genă, vârsta de debut al convulsiilor, tipul convulsiilor, frecvența și durata lor, factorul provocator posibil, lungimea perioadei intercritice, prezența de convulsii la rude, devieri în statusul neurologic la momentul examinării, preparate antiepileptice utilizate, schimbări în valorile marcherilor biologici studiați. Pentru determinarea *anticorpilor antifosfolipidici* s-a folosit testul imunofermentativ pentru indentificarea anticorpilor clasei Ig G, anticardiolipin în ser (BL Diagnostika, cat.no.:5B29L). Acest test este bazat pe analiza imunofermentativă pe fază solidă.

Rezultatele

Utilizând metoda descrisă mai sus am putut determina valorile titrului de anticorpi antifosfolipidici. Valorile titrurilor de anticorpi a fost exprimată în unități GPL, în concordanță cu recomandările din 1986 a comisiei pentru standartizare și interpretare a rezultatelor. Ca rezultate pozitive au fost considerate valorile aCL mai mari de 10 GPL.

Din cei 108 copii la care a fost analizată concentrația anticorpilor antifosfolipidici (clasa cardiolipinei), concentrații crescute au fost depistate la 17 copii ($15,7 \pm 3,50\%$). În grupul de control titrul crescut al acestora a fost depistat în 2 cazuri ($2,0 \pm 9,89\%$) ($p < 0,05$).

Așa dar, probabilitatea relativă creșterii concentrației anticorpilor antifosfolipidici în lotul de cercetare este de 9.9 ori mai mare decât în lotul martor (Î 95.0%:4.554-15.246).

Valoarea medie a titrului de anticorpi în grupul de studiu a constituit $8,489 \pm 7,85$ GPL. Pentru grupul de control valoarea medie a constituit $6,243 \pm 5,24$ GPL.

Din tabelul de mai sus se observă că prezența aCl a fost depistată mai frecvent la pacienții cu convulsii focale. În 15 cazuri (88,2%) s-au depistat titre mai mari de 15 GPL și doar în 2 cazuri ele au fost cuprinse în intervalele 10GPL-15GPL. În grupul de control, în cele 2 cazuri la care s-au depistat titre majorate de anticorpi, aceste valori au fost cuprinse între 10GPL-15GPL.

Dintre cei 17 copii depistați cu anticorpi antifosfolipidici, 10 din ei erau băieți (58,8%), iar 7 fete (41,1%).

A fost apreciată corelația dintre frecvența acceselor convulsive și prezența de aCL. În tabelul de mai jos este expusă această corelație (Tab 2).

Tabelul 1

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în diferite tipuri de epilepsii

Titrul anticorpilor antifosfolipidici	Epilepsia focală (n=53),%,GPL	Epilepsia generalizată (n=43),%,GPL	Epilepsia cu accese polimorfe(n=12),%,GPL
Total (%)	9 (16,9±5.15%)	5 (11,6±4.88%)	3 (25.0±12.5%)
Valori crescute moderat (10GPL-15GPL)	1(1,9±1.86%) (12,333)	1 (2,3±2.29%) (11,161)	-
Valori mari (15-45) GPL)	8 (15,1±4.92%) (15,838-45,442)	4 (9,3±4.43%) (20,326-45,766)	3(25.0±12.5%) (19,739-24,839)

Tabelul 2

Corelația dintre frecvența acceselor convulsive și prezența aCL

Frecvența	Abs. P ±ES%	aCL+,abs. (%), GPL	aCl-abs., (%)	Coef. de corelație r_{xy}
Cîteva ori pe zi	30 (27,7±4.31%)	8 (26,6) 19,743-45,766	22(20,3)	+0.71*
Cîteva ori pe săptămîină	41(37,9±4.67%)	6 (14,6) 17,945-20,659	35(85,4)	+0.78*
Cîte 1-2 ori pe lună	16(14,8±3.42%)	1 (6,25) 12,333	15(93,75)	+0.56**
O singură dată (2 sau mai multe accese în aceeași zi)	21(19,4±3.81%)	1 (4,75) 17,217	20(95,2)	+0.81*

Notă: *corelație puternică, **corelație medie

Din cele expuse se vede că frecvența cea mai mare a aCL a fost depistată la copiii care manifestau mai multe accese convulsive pe zi (26,6%), fiind urmată de cei la care frecvența era de cîteva ori pe săptămîină. Este evident faptul că prevalența aCL este în corelație cu frecvența crizelor.

Un alt aspect care ne-a interesat a fost corelația dintre vîrsta de debut a convulsiilor și prezența aCL.(Tab.3)

Din datele obținute mai sus se evidențiază faptul că mai frecvent aCL au fost depistați în grupul copiilor cu debutul convulsiilor pînă la 1 lună (26,3%), fiind urmați de cei cu debutul acceselor la 1-3 luni și la 3-6 luni.

Corelația dintre vârsta de debut al acceselor și prezența de aCL

Criteriaul	Vârsta de debut al acceselor	Abs. P ±ES%	aCL+ abs.,(%), val min-max	aCL- abs., (%)	Coef. de corelație r _{xy}
Debutul convulsiilor	<1 lună	38 (35.2±4.59)	10 (26,3) 11,161-45,766	28 (73,7)	+0.6**
	1-3 luni	13 (12.0±3.13)	2(15,3) 12,333-15,838	11 (84,7)	+0.32**
	4-6 luni	23 (21.3±3.94)	3(13,0) 21,876-24,839	20 (87)	+0.45**
	7-12 luni	29 (26.9±4.27)	2(6,8) 19,739-20,659	27 (93,2)	+0.59**
	>12 luni	4 (3.70±1.82)	0(0.0)	4 (100.0)	+0.18***

Notă: **corelație medie, ***corelație slabă

Corelația dintre prezența retardului asociat epilepsiei și prevalența aCL prezintă deasemenea interes. Astfel din cei 108 copii incluși în grupul de studiu, retard în dezvoltarea neuropsihică și motorie au prezentat 86 de copii (79,6±3,88%). Asocierea dintre prezența acestora și prezența retardului este expusă mai jos.(Tab.4)

Tabelul 4

Corelația dintre prezența retardului și depistarea a CL

Prezența retardului	Abs. P ±ES%	aCL + (%)	aCL- (%)	Coef. de corelație r _{xy}
Neuropsihic și motor	86 (79,6±3.88%)	14(82,3) (11,161-45,766)	3(17,6)	+0.76*
Neuropsihic	46 (53,4±4.80%)	9 (64,2) 11,161-45,766		+0.54**
Motor	40 (46,5±4.79%)	5(35,7) 18,588-45,442		+0.48**

Notă: *corelație puternică, **corelație medie

Din tabelul de mai sus se remarcă faptul că în 82,3% cazuri aCL au fost depistați la copii cu retard în dezvoltarea neuropsihică și motorie. Dintre aceștea frecvența lor a fost mai mare la cei cu retard neuropsihic (64,2%), comparativ cu retardul motor (35,7%).

Concluzii

Conform rezultatelor obținute în studiu putem conchide că titrul sporit de anticorpi antifosfolipidici (aCL) a fost determinat în cazurile când:

1. Erau prezente crizele focale (52,9%),
2. Frecvența acceselor era de mai multe ori pe zi (26,6 %),
3. Convulsiile au debutat în primele 3 luni de viață (41,6%),
4. Copiii manifestau un retard neuropsihic și/sau motor (82,3 %).

Bibliografie

1. Aarli, J.A., 1993. *Immunological aspects of epilepsy*. Brain Dev. 15, 41–50.
2. Antozzi, C., Granata, T., Aurisano, N., Zardini, G., Confalonieri, P., Airaghi, G., Mantegazza, R., Spreafico, R., 1998. *Long-term selective IgG immunoadsorption improves Rasmussen's encephalitis*. Neurology 51 (1), 302–305.
3. Bouma, P.A.D., 1992. *Determining the prognosis of childhood epilepsies by establishing immune abnormalities*. Clin. Neurol. Neurosurg. (Suppl.) 94, S54–S56.
4. Chapman, J., Cohen-Armon, M., Shoenfeld, Y., Korczyn, A.D., 1999. *Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes*. Lupus 8 (2), 127–133.
5. Guerin, J., Feighery, C., Sim, R.B., Jackson, J., 1997. *Antibodies to B2-glycoprotein I: a specific marker for the antiphospholipid syndrome*. Clin. Exp. Immunol. 198, 304–309.
6. Liou, H.H., Wang, C.R., Chou, H.C., 1994. *Anticardiolipin antisera from lupus patients with seizures reduce GABA receptor-mediated chloride current in snail neurons*. Life Sci. 54, 1119–1125.
7. Peltola, J.T., Haapala, A.-M., Isojärvi, J.I., Auvinen, A., Palmio, J., Latvala, K., Kulmala, P., Laine, S., Vaarala, O., Keraänen, T., 2000a. *Antiphospholipid and antinuclear antibodies in epileptic syndromes and newly onset seizure disorders*. Am. J. Med. 109, 712–717.
8. K. Eriksson et al. / *Epilepsy Research* 46 (2001) 129–137
9. Van Engelen, B.G.M., Renier, W.O., Weemaes, C.M., Gabreels, F.J.M., Meinardi, H., 1994. *Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature*. Epilepsy Res. 19, 181–190.
10. Verrot, D., San-Marco, M., Dravet, C., Genton, P., Disdier, P., Bolla, G., Harle, J.-R., Reynaud, L., Weiller, P.-J., 1997. *Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin*, 1997.

PARALIZIA CEREBRALĂ INFANTILĂ. ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI DE DIAGNOSTIC LA COPIII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Adrian Rotaru, Ana Melnicenco

Departament Pediatrie USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Infantile cerebral paralysis. developmental and clinical aspects, and diagnostics at children of early age

The results of examination of 60 patients with infantile cerebral paralysis at the age of 7 months to 4 years are presented. The basic rate of infantile cerebral paralysis is 91.70% of cases is caused by a group of etiologic factors and in 83% of cases the etiologic factor is the main cause. The spastic form in 45% of cases met more often. It was noted that infantile cerebral paralysis often associates with a psychoverbal deficiency, symptomatic epilepsy, convergent strabismus, congenital brain malformations, microcephalia.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigației a 60 de pacienți cu paralizie cerebrală infantilă (PCI), cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 4 ani. La baza PCI în 91.70% de cazuri este un ansamblu de factori etiologici și în 83.00% de cazuri este unicul factor etiologic. Mai des a fost întâlnită forma spastică a PCI, în 45% de cazuri. Am remarcat că PCI des se asociază cu retard psihoverbal, epilepsie simptomatică, strabism convergent, malformații congenitale cerebrale, microcefalie.