

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(67)/2020

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

**Revista este publicată cu suportul financiar
al IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”**

CHIȘINĂU 2020

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Emil Ceban, prof. univ., rector USMF

Ion Ababii, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Stanislav Groppa, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Teodor Furdui, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Gheorghe Paladi, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Eva Gudumac, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Mihai Popovici, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

Nicolae Opopol, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Eremia Zota, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Viorel Prisacari, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Victor Ghicavii, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

Alexandru Eremia, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Irinel Popescu, prof. univ., București, România

Aurel Grosu, prof. univ., Republica Moldova

Bogdan Popa, prof. univ., București, România

Constantin Iavorschi, prof. univ., Republica Moldova

Constantin Spînu, prof. univ., Republica Moldova

Ecaterina Amosova, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

Gheorghe Ciobanu, prof. univ., Republica Moldova

Valeriu Burlacu, prof. univ., Republica Moldova

Ian Toma, prof. univ., Washington, SUA

Ion Moldovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ion Țibîrnă, prof. univ., Republica Moldova

Ion Mereuță, prof. univ., Republica Moldova

Marianna Karamanou, prof. univ., Creta, Grecia

Mihai-Leonida Neamțu, prof. univ., Sibiu, România

Mihail Davidov, prof. univ., Moscova, Federația Rusă

Mirela Manea, prof. univ., București, România

Norina Consuela Fornă, prof. univ., Iași, România

Oleg Calenici, prof. univ. Havre, Franța

Olga Cernetchi, prof. univ., Republica Moldova

Olga Tagadiuc, prof. univ., Republica Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Franța

Ricard Cervera, prof. univ., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof. univ., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf. cercet., Republica Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., Republica Moldova

Victor Vovc, prof. univ., Republica Moldova

Vladimir Poleacov, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

Leonid Chișlaru, conf. univ., Republica Moldova

Oleg Cobileanschi, prof. univ., Republica Moldova

Aurelia Spinei, prof. univ., Republica Moldova

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Lilia ROTARU - doctor în medicină, conferențiar cercetător, secretar științific al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик МАН, Республика Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмил Чебан, проф., ректор USMF

Ион Абабий, проф., академик МАН, Республика Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик МАН, Республика Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Георге Гидирим, проф., академик МАН, Республика Молдова

Теодор Фурдуй, проф., академик МАН, Республика Молдова

Георге Палади, проф., академик МАН, Республика Молдова

Ева Гудумак, проф., академик МАН, Республика Молдова

Михай Попович, проф., академик МАН, Республика Молдова

Николае Опопол, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Еремия Зота, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виорел Присакарь, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виктор Гикавий, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Александру Еремия, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иринел Попеску, проф., Бухарест, Румыния

Аурел Гросу, проф., Республика Молдова

Богдан Попа, проф., Бухарест, Румыния

Константин Яворски, проф., Республика Молдова

Константин Спыну, проф., Республика Молдова

Екатерина Амосова, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

Георге Циобану, проф., Республика Молдова

Валеру Бурлаку, проф., Республика Молдова

Ян Тома, проф., Вашингтон, США

Ион Молдовану, проф., Республика Молдова

Ион Цыбырнэ, проф., Республика Молдова

Ион Мереуцэ, проф., Республика Молдова

Марианна Караману проф., Крета, Греция

Михай-Леонид Няццу, проф., Сибю, Румыния

Михаил Давыдов, проф., Москва, Россия

Мирела Маня, проф., Бухарест, Румыния

Норина Консуела Форна, проф., Ясы, Румыния

Олег Каленич, проф., Гавр, Франция

Олга Чернецьки, проф., Республика Молдова

Олга Тагадюк, проф., Республика Молдова

Плуэн Пьер-Франсуа, проф., Франция

Ричард Червера, проф., Барселона, Испания

Роберт Пиет ван Оорт, проф., Groningen, Голландия

Роже Ливи, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

Валентина Стратан, конф., Республика Молдова

Виктор Ботнару, проф., Республика Молдова

Виктор Вовк, проф., Республика Молдова

Владимир Поляков, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

Леонид Кишлару, конф., Республика Молдова

Олег Кобылянский, проф., Республика Молдова

Аурелия Спинеи, проф., Республика Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Лилия РОТАРУ - доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь Института Неврологии и Нейрохирургии «Диомид Герман».

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Emil Ceban, prof., rector USMF

Ion Ababii, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

Stanislav Groppa, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Teodor Furdui, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Gheorghe Paladi, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Eva Gudumac, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Mihai Popovici, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Nicolae Opopol, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Eremia Zota, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Viorel Prisacari, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Victor Ghicavii, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Irinel Popescu, prof., Bucuresti, Romania

Aurel Grosu, prof., Republic of Moldova

Bogdan Popa, prof., Bucuresti, Romania

Constantin Iavorschi, prof., Republic of Moldova

Constantin Spînu, prof., Republic of Moldova

Ecaterina Amosova, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ucraina

Gheorghe Ciobanu, prof., Republic of Moldova

Valeriu Burlacu, prof., Republic of Moldova

Ian Toma, prof., Washington, USA

Ion Moldovanu, prof., Republic of Moldova

Ion Tibirna, prof., Republic of Moldova

Ion Mereuță, prof. Republic of Moldova

Marianna Karamanou, prof., Creta, Greece

Mihai-Leonida Neamțu, prof., Sibiu, Romania

Mihail Davidov, prof., Moscow, Russia

Mirela Manea, prof., București, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., Iasi, Romania

Oleg Kalinici, prof., Havre, France

Olga Cernetchi, prof., Republic of Moldova

Olga Tagadiuc, prof., Republic of Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof., Franch

Ricard Cervera, prof., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf., Republic of Moldova

Victor Botnaru, prof., Republic of Moldova

Victor Vovc, prof., Republic of Moldova

Vladimir Poleacov, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

Leonid Chișlaru, conf., Republic of Moldova

Oleg Cobileanschi, prof., Republic of Moldova

Aurelia Spinei, prof., Republic of Moldova

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

Lilia ROTARU - doctor of phylosophy in medicine, associate professor, scientific secretary of Institute of Neurology and Neurosurgery „Diomid Gherman”.

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

- Victoria Duca, Mihail Gavriiliuc.** Epilepsia la femeii de vârstă reproductivă. Aspecte clinice-imagistice-electroencefalografice. **Victoria Duca, Mihail Gavriiliuc.** Epilepsy in women of reproductive age. clinical-imaging-electroencephalography features. **Виктория Дука, Михаил Гаврилюк.** Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Клинико-нейротомографические и электроэнцефалографические особенности 6
- Paula Fala, Victor Andronachi, Mihail Gavriiliuc, Pavel Gavriiliuc, Alexandru Andrușca, Olga Gavriiliuc.** Diagnosticul și managementul hidrocefaliei normotensive idiopatice. **Paula Fala, Victor Andronachi, Mihail Gavriiliuc, Pavel Gavriiliuc, Alexandru Andrușca, Olga Gavriiliuc.** Diagnosis and management of idiopathic normotensive hydrocephalia **Паула Фала, Виктор Андронаки, Михаил Гаврилюк, Павел Гаврилюк, Александру Андриушка, Ольга Гаврилюк.** Диагностика и лечение идиопатической нормотезной гидроцефалии. 13
- Andrei Ganenco.** Modificările pattern-ului respirator la pacienții cu tulburări de panică. **Andrei Ganenco.** Changes in breathing pattern in patients with panic disorders. **Андрей Ганенко.** Изменения дыхательного паттерна у больных с паническими расстройствами. 21
- Lilian Popil, Olga Gavriiliuc, Lilia Rotaru, Mihail Gavriiliuc.** Efectele tratamentului cu trihexifenidil asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson: articol de sinteză. **Lilian Popil, Olga Gavriiliuc, Lilia Rotaru, Mihail Gavriiliuc.** Effects of trihexyphenidil treatment on cognitive function in patients with Parkinson's disease: review article. **Лилиан Попил, Ольга Гаврилюк, Лилия Ротару, Михаил Гаврилюк.** Влияние лечения тригексифенидилом на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона: обзорная статья. 27
- Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Ioana Caliga, Gabriela Nacu.** Cefalee persistentă atribuită presiunii scăzute spontan a lichidului cefalorahidian (caz clinic și analiză bibliografică). **Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Ioana Caliga, Gabriela Nacu.** Persistent headache attributed to spontaneous low pressure of cerebrospinal fluid (case presentation and literature review). **Оксана Гросу, Ион Молдовану, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Иоана Калига, Габриэла Наку.** Стойкая головная боль, связанная со спонтанным понижением давления спинномозговой жидкости (описание случая и обзор литературы). 34
- Lilia Rotaru.** Conexiuni dintre boala cardiovasculară și boala parkinson. Viziuni moderne. **Lilia Rotaru.** Connections between cardiovascular disease and parkinson's disease. Modern views. **Лилия Ротару.** Связь между сердечно-сосудистым заболеванием и болезнью паркинсона. Современный подход. 39
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Elena Halabudenco, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco, Stanislav Groppa.** Cauzele genetice asociate accidentului vascular cerebral ischemic la copii. **Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Elena Halabudenco, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco, Stanislav Groppa.** Genetic causes associated with ischemic stroke in children. **Марьяна Спринчан, Светлана Хаджиу, Корнелия Кэлкый, Елена Халабуденко, Надежда Лупушор, Нинели Ревенко, Станислав Гроппа.** Генетические причины ишемического инсульта у детей. 46

- Adrian Lupușor, Doina Spînu, Stela Odobescu, Victor Vovc, Ion Moldovanu.** Ritm circadian, melatonină, somn, durere, cefalee – relații și importanța clinică. Sintează. **Adrian Lupușor, Doina Spînu, Stela Odobescu, Victor Vovc, Ion Moldovanu.** Circadian rhythm, melatonin, sleep, pain, headache - relationships and clinical significance. Synthesis. **Адриан Лупушор, Дойна Спыну, Стела Одобеску, Виктор Вовк, Ион Молдовану.** Циркадный ритм, мелатонин, сон, боль, головная боль - взаимосвязи и клиническое значение. Синтез. 57
- Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Nadejda Lupușor, Corina Grîu, Ludmila Feghiu, Vladimir Egorov, Svetlana Beniș, Mariana Sprincean, Ninel Revenco.** Aspecte etiopatogenetice, manifestări clinice și particularități de tratament ale sindromului oculocerebrorenal. Prezentare de caz clinic. **Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Nadejda Lupușor, Corina Grîu, Ludmila Feghiu, Vladimir Egorov, Svetlana Beniș, Mariana Sprincean, Ninel Revenco.** Etiopathogenetic aspects, clinical manifestations and particulars of treatment of oculocerebrorenal syndrome. the clinical case presentation. **Светлана Хаджиу, Корнелия Кэлкый, Надежда Лупушор, Корина Грыу, Людмила Фегиу, Владимир Егоров, Светлана Бениш, Мариана Спринчан, Нинель Ревенко.** Этиопатогенетические аспекты, клинические проявления и особенности лечения околоцереброренального синдрома. описание клинического случая. 65
- Lilia Rotaru.** Migrena printre alți factori de risc vasculari la pacienții cu boala parkinson. Studiu caz-control. **Lilia Rotaru.** Migraine among other vascular risk factors in patients with parkinson's disease. case-control study. **Лилия Ротару.** Мигрень среди других сосудистых факторов риска у больных болезнью паркинсона. 74
- Stela Racoviță, Svetlana Capcelea, Veaceslav Moșin, Elena Halabudenco, Ana Mișina, Samoilenko Tatiana, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean.** Variații cromozomiale la bărbații infertili. **Stela Racoviță, Svetlana Capcelea, Veaceslav Moșin, Elena Halabudenco, Ana Mișina, Samoilenko Tatiana, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean.** Chromosomal variations in infertile man. **Стела Раковицэ, Светлана Капчеля, Вячеслав Мошин, Елена Халабуденко, Ана Мишина, Самойленко Татьяна, Светлана Хаджиу, Марьяна Спринчан.** Хромосомные aberrации у мужчин с бесплодием. 78
- Ludmila Cuzneț, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Ludmila Feghiu, Corina Grîu, Ninel Revenco.** Epilepsiile la copilul cu paralizie cerebrală spastică. **Ludmila Cuzneț, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Ludmila Feghiu, Corina Grîu, Ninel Revenco.** Epilepsies in children with spastic cerebral paralysis **Людмила Кузнец, Светлана Хаджиу, Корнелия Кэлкый, Людмила Фегиу, Корина Грыу, Нинель Ревенко.** Эпилепсии у детей с спастическим церебральным параличом. 83
- Lilia Rotaru, Oxana Grosu, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Migrena. Conexiuni cardiovasculare. Implicații clinice. Sintează. **Lilia Rotaru, Oxana Grosu, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.** Migraine. Cardiovascular connections. Clinical implications. Synthesis. **Лилия Ротару, Оксана Гросу, Стела Одобеску, Ион Молдовану.** Мигрень. Сердечно-сосудистые воздействия. Клинические значения. Синтез. 90
- Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Oxana Bujor, Ina Cojocar.** Durerea cronică și comorbiditatea reumatologică (caz clinic și analiză bibliografică). **Oxana Grosu, Svetlana Pleșca, Ion Moldovanu, Galina Corcea, Oxana Bujor, Ina Cojocar.** Chronic pain and rheumatic comorbidity (case presentation and literature review. **Оксана Гросу, Светлана Пleshка, Ион Молдовану, Галина Корча, Оксана Бужор, Ина Кожокару.** Хроническая боль и сопутствующая ревматическая патология (описание случая и обзор литературы). 97

- Ludmila Feghiu, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcâi, Ludmila Cuzneț, Corina Grîu, Stanislav Groppa.** Spasmele epileptice la copii: aspecte clinico-electroencefalografice. **Ludmila Feghiu, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcâi, Ludmila Cuzneț, Corina Grîu, Stanislav Groppa.** Epileptic spasms in children: clinical-electroencephalographic aspects. **Людмила Фегзу, Светлана Хаджиу, Корнелия Кэлкый, Людмила Кузнец, Корина Грыу, Станислав Гроппа.** Эпилептические спазмы у детей: клинико-электроэнцефалографические аспекты. 102
- Ion Moldovanu, Corina Țurcan, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Oxana Grosu.** Rolul reflexelor patelare în diagnosticul screening al comorbidităților funcționale la pacienții cu migrenă. **Ion Moldovanu, Corina Țurcan, Stela Odobescu, Lilia Rotaru, Oxana Grosu.** The role of patellar reflexes in the screening diagnosis of functional comorbidities in migraine patients. **Ион Молдовану, Корина Цуркан, Стела Одобеску, Лилия Ротару, Оксана Гросу.** Роль коленных рефлексов в диагностическом скрининге функциональных коморбидностей у пациентов мигренью. 112
- Cornelia Calcâi, Svetlana Hadjiu, Feghiu Ludmila, Nadejda Lupușor, Maria Moldovanu, Mariana Sprincean, Nneli Revenco.** Utilizarea biomarkerilor moleculari și celulari în epilepsie (reviul literaturii). **Cornelia Calcâi, Svetlana Hadjiu, Feghiu Ludmila, Nadejda Lupușor, Maria Moldovanu, Mariana Sprincean, Nneli Revenco.** Use of molecular and cellular biomarkerilor in epilepsy. **Корнелия Кэлкый, Светлана Хаджиу, Фегзу Людмила, Надежда Лупушор, Мария Молдовану, Мариана Спринчян, Нинель Ревенко.** Использование молекулярных и клеточных биомаркеров при эпилепсии. 119
- Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco, Constantin Martîniuc, Mihaela Manea, Olga Crasnova, Liubovi Nepoliuc, Victoria Nicolaev.** Aspectele medicale și legale ale căderilor pacienților în staționar. **Serghei Pisarenco, Constantin Pisarenco, Constantin Martîniuc, Mihaela Manea, Olga Crasnova, Liubovi Nepoliuc, Victoria Nicolaev.** Medical and legal aspects of falling patients in the hospital. **Сергей Писаренко, Константин Писаренко, Константин Мартынюк, Михаэла Манеа, Ольга Краснова, Любовь Неполюк, Виктория Николаева.** Медицинские и правовые аспекты падений больных в стационаре 124
- E. Tudor, V. Chiroșca, E. Privalova, C. Ghinda, V. Gudumac, A. Brumaru, V. Bolotnicov, A. Moscovciuc, D. Sain.** Statutul reactivității imunologice și exprimarea intoxicației endogene la pacienți cu recidivă a tuberculozei pulmonare. **E. Tudor, V. Chiroșca, E. Privalova, C. Ghinda, V. Gudumac, A. Brumaru, V. Bolotnicov, A. Moscovciuc, D. Sain.** Immune reactivity status and expression of endogenous intoxication in patients with recurrence of pulmonary tuberculosis. **Е. Тудор, В. Чирошка, Е. Привалова, К. Гинда, В. Гудумак, А. Брумару, В. Болотников, А. Московчук, Д. Саин.** Состояние иммунологической реактивности и выраженность эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с рецидивами. 128
- Oleg Cobîleanschi, Alexandru Dandara.** Diferențele dintre bărbați și femei încep din creier. **Oleg Cobîleanschi, Alexandru Dandara.** The difference between male and female are beginning in brain. **Олег Кобылянски, Александру Дандара.** Отличия между мужчинам и женщинами зарождается в мозгу. 133

EPILEPSIA LA FEMEI DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ. ASPECTE CLINICE –IMAGISTICE -ELECTROENCEFALOGRAFICE

¹Victoria DUCA – doctorand catedra de Neurologie nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”,
²Mihail GAVRILIUC – profesor universitar, șef catedră Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

Tel.079115829 email: neurov@yahoo.com

Rezumat

Epilepsia, actualmente, este o problemă importantă de sănătate publică. Variabilitatea crizelor epileptice (CE) și spon-taneitatea lor este o caracteristică comună, indiferent de grupul de populație. La femei cu epilepsie (FCE) pe deasupra apar probleme determinate de funcția reproductivă și aspectele psihosociale. Studii științifice actuale au confirmat eficiența utilizării unui algoritm individualizat pentru FCE. În Republica Moldova (RM) epilepsia la femei nu este îndeajuns studiată, necesitându-se de a propune recomandări clasificate pentru FCE în cadrul asistenței medicale practice.

Materiale și metode. Utilizând baza de date medicale electronice Hinari/Medline/PubMed, publicațiile Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (LIIE), a fost efectuată o documentare a informației necesare din abstracte și articole integrale, realizată abstractizarea datelor. S-au căutat eventualele surse în cadrul epilepsiei la femei, existente în RM. Protocolul Clinic Național – unicul în domeniul epilepsiei pentru adult în RM nu detaliază aspectele specifice femeilor. În cadrul studiului s-a elaborat proiectul de cercetare a epilepsiei la femei în diferite etape ale vârstei reproductive având ca scop studiul caracteristicilor epilepsiei și elaborarea unui protocol clinic de evoluare a FCE.

Rezultate. Pentru stabilirea diagnosticului de epilepsie rămâne importantă metoda clinică. Este obligatoriu efectuarea electroencefalografiei (EEG) și examinării neuroimagistice. Se constată comorbiditățile, conturându-se particularitățile sănătății reproductive pe etape de vârstă. Consultul pacientelor și metodele paraclinice accesibile în RM au capacitatea de diagnosticare a tipului de CE, tratamentul fiind limitat doar la metoda terapeutică.

Concluzii: CE la femei este caracterizată de o variabilitate mare și spontaneitate nedeterminată. La FCE agravarea crizelor are loc în perioada de prepubertate, pubertate, nu și în menopauză. Apar importante probleme psihosociale pe lângă cele legate de sănătatea reproductivă.

Cuvinte-cheie: „crize”, „femei cu epilepsie”, „anomalii electroencefalografice”, „neuroimagistica în epilepsie”, „epileptogeneza”.

Summary. Epilepsy in women of reproductive age. Clinical –imaging-electroencephalography features.

Epilepsy is currently an important public health issue. The variability of seizures (ES) and their spontaneity is a common feature, regardless of the population group. In women with epilepsy (WWE), there are problems caused by reproductive function and psychosocial issues. Current scientific studies have confirmed the effectiveness of using an individualized algorithm for WWE. In the Republic of Moldova (RM) epilepsy in women is not sufficiently studied, it is necessary to propose classified recommendations for WWE in practical medical care.

Materials and methods. Using the electronic medical database Hinari / Medline / PubMed, the publications of the International League Against Epilepsy (ILAE), a documentation of the necessary information from abstracts and integral articles was performed, the data was abstracted. Possible sources were sought in epilepsy in women, existing in the Republic of Moldova. The National Clinical Protocol - the only one in the field of adult epilepsy in the Republic of Moldova does not detail the specific aspects of women. The study developed the research project on epilepsy in women at different stages of reproductive age with the aim of studying the characteristics of epilepsy and developing a clinical protocol for the evolution of WWE.

Results. The clinical method remains important for the diagnosis of epilepsy. Electroencephalography (EEG) and neuroimaging brain examination are mandatory. Co-morbidities are found, outlining the peculiarities of reproductive health by age. The consultation of patients and the paraclinical methods accessible in the Republic of Moldova have the capacity to diagnose the type of ES, the treatment being limited only to the therapeutic method.

Conclusions: ES in women is characterized by high variability and indeterminate spontaneity. In WWE, the aggravation of seizures occurs during pre-puberty, puberty, and not during menopause. Psychosocial issues appear in addition to those related to reproductive health.

Key-words: „seizures”, „women with epilepsy”, „electroencephalographic abnormalities”, „neuroimaging in epilepsy”, „epileptogenesis”.

Резюме. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Клинико-нейротомографические и электроэнцефалографические особенности.

Эпилепсия в настоящее время является важной проблемой общественного здравоохранения. Изменчивость эпилептических приступов (ЭП) и их спонтанность являются общей чертой, независимо от группы населения. У женщин с эпилепсией (ЖСЭ) есть проблемы, вызванные репродуктивной функцией и психосоциальными аспектами. Современные научные исследования подтвердили эффективность использования индивидуального алгоритма для ЖСЭ. В Республике Молдова (РМ) эпилепсия у женщин недостаточно изучена, необходимо предложить классифицированные рекомендации для ЖСЭ в практической медицинской практике.

Материалы и методы. С использованием электронной медицинской базы данных Hinari / Medline / PubMed, публикаций Международной лиги против эпилепсии (МЛПЭ), документирования необходимой информации из рефератов и составных статей была проведена обработка и абстрагирование данных. Возможные источники об эпилепсии у женщин, существующей в Республике Молдова были просмотрены. Национальный клинический протокол - единственный в области взрослой эпилепсии в Республике Молдова, не детализирует специфические аспекты женщин. В рамках работы был разработан исследовательский проект по эпилепсии у женщин на разных этапах репродуктивного возраста с целью изучения характеристик эпилепсии и разработки клинического протокола для наблюдения эволюции эпилепсии у женщин.

Результаты. Клинический метод остается основным для диагностики эпилепсии. Электроэнцефалография (ЭЭГ) и нейровизуализация являются обязательными. Выявлены сопутствующие заболевания, описывающие особенности репродуктивного здоровья по возрасту. Консультация пациентов и параклинические методы, доступные в Республике Молдова, способны диагностировать тип ЭП. Лечение ограничивается только терапевтическим методом.

Выводы: ЭП у женщин характеризуется высокой вариабельностью и неопределенной спонтанностью. Обострение судорог происходит в период полового созревания, а не во время менопаузы. Психосоциальные проблемы появляются в дополнение к тем, которые связаны с репродуктивным здоровьем.

Ключевые слова: «приступы», «женщины с эпилепсией», «электроэнцефалографические аномалии», «нейровизуализация при эпилепсии», «эпилептогенез».

Introducere.

Epilepsia, actualmente, este o problemă importantă de sănătate publică. Aproximativ 1/3 dintre persoanele cu epilepsie continuă să aibă convulsii, în ciuda tratamentului antiepileptic, inducând un risc considerabil de disfuncții cognitive, reproductive, psihosociale etc. [1, 2, 3, 12]. Este calculat, că epilepsia afectează mai mult de 1% din populație [1, 2], datorită cărui fapt, se clasează pe locul al 4-lea în cadrul bolilor neurologice [1, 13]. Aproximativ 65 mln. de persoane din populația de pe glob suferă de epilepsie [1, 3], un milion de femei de vârstă reproductivă din SUA sunt diagnosticate cu epilepsie, dintre care o jumătate de milion FCE au vârsta fertilă. S-a stabilit cu aproximație, că doar 3-5 nașteri la o mie vor fi din FCE [25].

Incidența epilepsiei se estimează la 60-40 persoane / 100 000 populație, prevalența constituie 6-7% /1000 populație [3, 4, 5], fiind caracterizate de variații semnificative în funcție de țară. [1, 12]. Există diferență destul de nesemnificativă în funcție de gen, apreciindu-se ca 41/100 000 vs 49/100 000/an, f/b respectiv [12], prevalența fiind de 6,0 vs 6,5 femei / bărbați la 1000 persoane [6, 7].

În Republica Moldova, conform datelor Biroului Național de Statistică, în anul 2015, incidența epilepsiei a fost de 14/100 000 populație și prevalența de 4,2/1000 persoane. Comparând datele epidemiologice din țară cu cele din țările vecine, precum este

România, unde incidența de 50 - 55/100 000 persoane și prevalența 6,4/1000 de persoane, constatăm cu probabilitate, că la noi persistă lacune importante în evidența pacienților cu epilepsie, rămânând neelucidate problemele speciale, așa cum sunt FCE.

Din literatura de specialitate și nu numai, este bine cunoscut, că epilepsia este o tulburare cerebrală, nedefinită cu certitudine din punct de vedere patogenezei, etiologic, clinic etc. Se explică acest fapt prin potențialul de apariție a depolarizărilor neuronale spontane, sincrone, haotice și paroxistice în orice regiune a cortexului cerebral. Acest fenomen clarifică variabilitatea semnelor clinice ale CE, dificultatea de elaborare a unei definiții complexe, precum și a clasificării acestora. Totuși în 2004 a fost elaborată definiția conceptuală a epilepsiei, ulterior - definiția operațională cu aplicare practică în 2015 (LIÎE). Epilepsia este boală neurologică cerebrală cronică caracterizată de: 1. prezența a două CE recurente neprovocate la distanța de cel puțin 24 ore, separat; 2. prezența unei CE neprovocate sau reflexe și probabilitatea apariției crizelor ulterioare de cel puțin 60% (echivalent riscului de recurență general indus după 2 CE neprovocate), care apar în următorii 10 ani; 3. prezența diagnosticului de sindrom epileptic [9].

Clasificarea nouă a CE și epilepsiilor a fost elaborată în ianuarie, 2017 [14]. În studiul dat, am fost constrânși în vederea aplicării clasificății noi a CE, dat fiind faptul, că nu a existat încă în momentul inițierii

studiului. Ne-am folosit de Clasificarea Internațională a Crizelor Epileptice din 1981 (LIÎE, 1981).

Actualmente, se consideră, că o CE apare datorită declanșării dezechilibrului dintre excitația și inhibiția cerebrală – fenomen care este în continua cercetare și nu poate cuprinde doar un singur mecanism, ci o complexitate, în care multe secvențe rămân ipotetic expuse [15]. Mecanismele biofizilogice, care stau la baza fenomenului excitație – inhibiție sunt polivalente la diferite nivele ale sistemului nervos central (SNC) începând cu ioni, membrane, neuroni, circuite/sinapse și, respectiv, rețeaua neuronală [15, 16]. Controlul potențialului de acțiune devine crucial în prevenirea depolarizării excesive, care, în cazul sincronizării lor, indispensabil se va asocia cu o CE. Balanța ionică menținută de hiperpotasemia intracelulară și hiponatriemia extracelulară, de ioni adiționali, precum și de transmisia sinaptică cerebrală glutamatergică și gabaergică dirijează controlul depolarizării neuronale [17]. Și glutamatul și GABA nu sunt într-o interrelație simplă și directă cu apariția CE. Transmisia GABA-ergică poate conduce și la depolarizare, în cazul în care are loc alterarea gradientului responsabil de fluxul de ioni al receptorului GABA. La fel și glutamatul poate, în mod paradoxal, să stimuleze inhibiția, deoarece neuronii GABA-ergici necesită o depolarizare mai mică de către glutamat pentru a atinge pragul de depolarizare [16, 17].

O trăsătură proprie CE la femei, este interrelația lor cu hormonii steroizi sexuali, estrogenul și progesteronul (E/P). Se consideră, că E/P au o acțiune modulatorie asupra pragului ictal, astfel modulând apariția unei CE. Sistemul hipotalamo – hipofizar (HH) este în conexiuni strânse cu hipocampusul și amigdala, care se consideră zone destul de epileptogene [10, 11], fapt ce ar determina o corelare bidirecțională – descărcările sincronizate cerebrale pot induce tulburări în metabolismul steroizilor E/P și vice-versa, leziunile HH ar putea declanșa CE [10, 11]. Pe de altă parte și MAE interacționează cu receptorii E/P cu potențial de a modula activitatea focarului epileptogen. Una dintre formele de epilepsie în observație și studiu este epilepsia catamenială, care reprezintă corelarea dintre CE și diferite faze ale ciclului menstrual [10, 11].

Materiale și metode:

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate pe probleme importante ale epilepsiei, cu predilecție la FCE a fost efectuată utilizând Medline/PubMed [10], Hinari prin aplicarea unei strategii ample de căutare fără limite inițiale la proiectarea studiului, lansată din octombrie 2015. Au fost utilizate cuvintele-cheie: „*Epilepsy*”, „*seizures*”, „*women with epilepsy*”, „*eleroencephalografic abnormalities*”,

„*neuroimaging in epilepsy*”, „*epileptogenesis*” [21]. Adițional, materialul a fost obținut din site-uri medicale electronice ale Academiei Americane de Neurologie [AAN], Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei [LIÎE], Academiei Europene de Neurologie [AEN], Societății Americane și Europene de Epilepsie, Protocolul Național al epilepsiei la adult (RM).

S-au luat în considerație studiile în limba engleză publicate până în martie 2018 în grupe identificabile al pacienților, care furnizează date relevante pentru problemele speciale la FCE. Bibliografiile articolelor selectate au fost, de asemenea, examinate, iar rezultatele studiilor suplimentare relevante au fost incluse în prezenta revizuire. Strategia de căutare a fost limitată pe oameni și la studiile publicate după 1980.

Adițional, la necesitate, au fost consultate surse de informație, așa cum sunt publicațiile de către „The Women with Epilepsy Guidelines Development Group”. Recomandările clinice și diagnostice preconizate au fost examinate din punct de vedere al relevanței și accesibilității lor în condițiile din Republica Moldova (RM).

În conformitate cu datele de literatură și cerințele proiectului de cercetare, ținând cont posibilitățile de diagnostic și tratament ale epilepsiei în RM, a fost examinat un lot de 128 de femei de vârstă reproductivă pe o durată de 5 ani. Luând în considerație inițierea studiului în a.2015, a fost aplicată Clasificarea Crizelor Epileptice (LIÎE), 1981[22][Tabelul 1].

Datele fiecărei paciente au fost expuse în fișa de evidență a FCE în perioada reproductivă, elaborată pentru desfășurarea studiului. Informația finală a inclus analiza și sinteza parametrilor clinici, neurofiziologici, neuroimagingistici și de tratament a CE în dinamică, în diferite perioade de vârstă a pacientelor, cu scopul de elaborare a criteriilor de evoluare în cadrul protocolului epilepsiei la femei.

Ne-am propus să studiem fenomenologia de debut și structura crizelor, spectrul factorilor de risc în funcție de vârstă în corelare cu testele neurofiziologice și neuroimagingistice. Am găsit important de a analiza factorii constitutivi, dobândiți și de mediu, care ar modifica evoluția bolii ținând cont de faptul, că medicația antiepileptică – singura metodă de tratament administrată în RM, este una de supresie a crizei și nu de modificare a evoluției bolii.

Metodele de cercetare aplicate în studiu: 1. Anamnesticul bolii și metoda clinică; 2. Metoda paraclinică; 3. Epidemiologia analitică și descriptivă; 4. Metodele matematice.

Textul final a inclus sinteza recomandărilor, cu crearea algoritmului de evoluare clinică și diagnostică a epilepsiei la femei de vârstă reproductivă, adaptat la condițiile RM.

La sfârșitul studiului, pacientele pot fi eliberate de la evidența medicului lor de referință, li se va oferi participarea la un alt protocol de cercetare sau pot fi urmărite în scopuri didactice.

Rezultate. Prelucrarea informației. Prin strategia de căutare aplicată s-au găsit 977 de referințe după eliminarea duplicatelor, dintre care 310 articole au fost selectate pentru revizuire full-text. Dintre acestea, 53 au îndeplinit toate criteriile de eligibilitate pentru abstractizarea datelor. Restul au fost excluse, pentru că au fost sub formă de recenzii de literatură, avize de experți și declarații de consens, care nu se referă la monitorizarea clinică sau nu este specific FCE. Dintre toate tendințele, 14% nu au specificat grupurile de vârstă vizate, iar 86% au abordat în mod specific problemele legate FCE. Direcțiile incluse în revizuire cu actualizări publicate, au fost cel mai adesea orientate spre ghidarea practicii clinice pentru FCE, ținându-se cont de problemele speciale la FCE, așa cum sunt vârsta de debut, tipul primei crize, factorii modificatori ai bolii, corelarea cu aspectele sistemului reproductiv (menzis, presarcina cu preconșiliu medical, sarcina, etc.) și cele psihosociale. Au fost selectate cele mai recente recomandări din ghidurile elaborate de LIÎE 2010-2018. S-a dat importanță ghidului prezentat de NICE (National Institute of Health and Care Excellence), ILAE „Provincial Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children, Canada” NIH (U.S. National Library of Medicine) „Evaluation and Treatment of Patients with Epilepsy”, Protocolului Național de Epilepsie la adult din RM, în care aspectele specifice FCE nu este detaliat, fiind trecute în revistă într-un scurt subcapitol.

S-a atras atenția perioadei de adolescență, când apare un moment important pentru revizuirea diagnosticului, necesitatea unor implicații și decizii privind tratamentul cu MAE. În mod concomitent, devin indispensabile recomandările asupra relațiilor, contracepției, consecințele tratamentului, angajare, conducere și problemele psihosociale. Este important să recunoaștem că cel puțin 10% din adolescenții care s-au gândit că au o CE, de fapt au un paroxism non-epileptic.[26]. Concomitent, tot în această perioadă se cercetează minuțios cauza structurală a epilepsiei. Scleroza de hipocamp – ca cauză frecventă a epilepsiei de lob temporal fiind prezentă deja în adolescență, va fi confirmată prin tomografie cerebrală prin rezonanță magnetică (RMN). Diagnosticale greșite includ sincopa, atacurile non-epileptice și migrena, tulburările de somn, atacurile ischemice cerebrale tranzitorii etc.

Este de menționat, că pubertatea este o etapă problematică pentru femei și din cauza modificărilor psi-

hologice, sociale și hormonale. Crizele, care apar în copilărie pot afecta sistemul endocrin-reproductiv și de creștere astfel ne putem întâlni cu obezitate și menarhe întârziată. Pot să apară probleme cosmetice, ca reacție de răspuns la MAE (VPA, fenitoina), așa cum sunt acneele, hirsutism, gingivita etc.

În prepubertat – pubertat, mai frecvent se întâlnesc epilepsiile idiopatice generalizate, iar dintre cele legate de o localizare – epilepsia de lob temporal. Epilepsia Mioclonică juvenilă, în special se enumeră printre formele caracteristice FCE. Deseori este o problemă de diferențiere dintre CE absență și cele focale complexe. Perioada copilăriei până la adolescență este un timp când, CE este mai probabil să apară decât în oricare alta etapă a vieții și este, de asemenea, un moment în care CE preexistente se agravează [26, 27].

Trebuie consultate toate femeile cu epilepsie în vederea fertilității. Există o scădere a fertilității în rândul femeilor cu epilepsie și o incidență crescută a ciclurilor anovulatorii [28, 29]. Epilepsia catamenială (menstruală) apare în 12% cazuri la FCE. [29].

Aspectele importante a FCE precum contracepția, teratogenitatea MAE, consiliul preconcepție, sarcina, nașterea și etapa postnatală sunt subiecte importante, care necesită studii și expunere particulară.

Diagnosticul clinic. Diagnosticul CE se bazează pe definiția unei crize epileptice propusă de Fisher R.S [5] și clasificarea crizelor epileptice acceptată în 2017 [4]. În studiul dat am utilizat Clasificarea Crizelor epileptice din 1981. [Tabelul 1]. *Epilepsia* este o tulburare a activității electrice a creierului caracterizată printr-o predispoziție durabilă de a genera crize epileptice și se manifestă prin consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale ale acestei afecțiuni. [9]

Metodele de diagnostic ale CE abordate în studiu includ:

1. Anamnestical: vârsta de debut, semnele crizei la debut și celor recurente, starea sănătății la debutul bolii și în dinamica lor, durata ictală și postictală, frecvența CE, factorii declanșatori și corelările crizelor cu ciclul somn-veghe, menzis etc. (expuse detaliat în chestionarul de lucru);

2. Examenul clinic general aduce informații suplimentare pentru completarea diagnosticului și evidențierea comorbidităților;

3. Examenul clinic neurologic descrie starea funcțională a sistemului nervos central și periferic sugerând prin prezența unor semne de focar caracteristice sau nu etiopatogeniei CE. La marea majoritate de FCE semne neurologice obiective nu se atestă.

4. Examenul paraclinic include: *Electroencefalografia (EEG)* este considerată principală în evaluarea

diagnostică a adultului cu o primă CE neprovocată, deoarece are un randament substanțial și valoare în determinarea prezenței focarelor specifice, a riscului de recurență a CE și confirmarea proceselor de sincronizare bioelectrică patologică. [23]. Video-EEG - monitorizează înregistrarea simultană a activității electrice cerebrale și tabloul clinic prin utilizarea unei camere video și conectarea la aparatul EEG. (metodă efectuată selectiv). S-a aplicat în cazurile, care au prezentat dificultăți de diagnostic, s-a efectuat monitorizându-se pacientele pe o durată de 12 - 24 - 48 ore și mai mult, în funcție de indicație. Totuși o anomalie EEG în sine nu este suficientă pentru a face un diagnostic că o criză epileptică a avut loc și absența anomaliei EEG nu exclude o CE. (Vining & Freeman, 1986; Holmes, 1988). [34].

5. RMN cerebrală – este următoarea metodă importantă de diagnostic în epileptologie, prin utilizarea unor modalități special de scanare ale creierului. Mai frecvent utilizate sunt tomografia computerizată cerebrală (CT), tomografie prin rezonanță magnetică cerebrală (RMN). În condițiile țării noastre avem la dispoziție RMN cerebral 3T – dotată cu Protocolul Epilepsiei, RMN cerebrală 1,5 și 3T cu administrarea substanței de contrast, Angiografie – RMN a vaselor cerebrale intra- și extracraniene. RMN cerebral are un impact important asupra diagnosticării, deciziei terapeutice și elucidării genezei epilepsiei, comparabilă doar cu importanța electroencefalografiei.

Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice este un proces complex și crucial în abordarea CE, care necesită cunoașterea manifestărilor CE și a stărilor paroxismale asemănătoare unei CE. Stările paroxismale, care mimează criza epileptică sunt următoarele: *Sincopa. Migrena. Atacurile ischemice tranzitorii. Tulburări de mișcare. Tulburări de somn. Tulburări de dereglare a conștiinței de caracter metabolic și toxic. Convulsii nonepileptice psihogenice - Pseudocrizele* [24].

Subiecte speciale în abordarea crizelor epileptice la femei. Cu scop de elaborare a unui algoritm de evidență a FCE s-a luat decizia de a examina preliminar un lot de paciente de vârstă reproductivă pentru a constata unele generalități de evoluție a CE concomitent cu elucidarea problemelor speciale cu rezonanță în managementul FCE. Particularitățile crizelor și a sănătății reproductive la femei, legate de perioadele de prepubertat - pubertat, menzis, sarcină, nașterea și perioada postpartum, nou-născutul și tratamentul antiepileptic au fost descrise în ordinea prezenței : da/nu. S-a atras atenția crizelor catameniale, disfuncție menstruale, prezenței sindromului ovarelor polichistice, gradului de fertilitate etc. inclusiv gradul de tulburări cognitive și psihosociale, mariajul, șomajul. Unele MAE la FCE aduc un risc mai mare de eșec contraceptiv, disfuncții menstruale și fertilitate redusă. Însă, majoritatea FCE implicate în studiu au

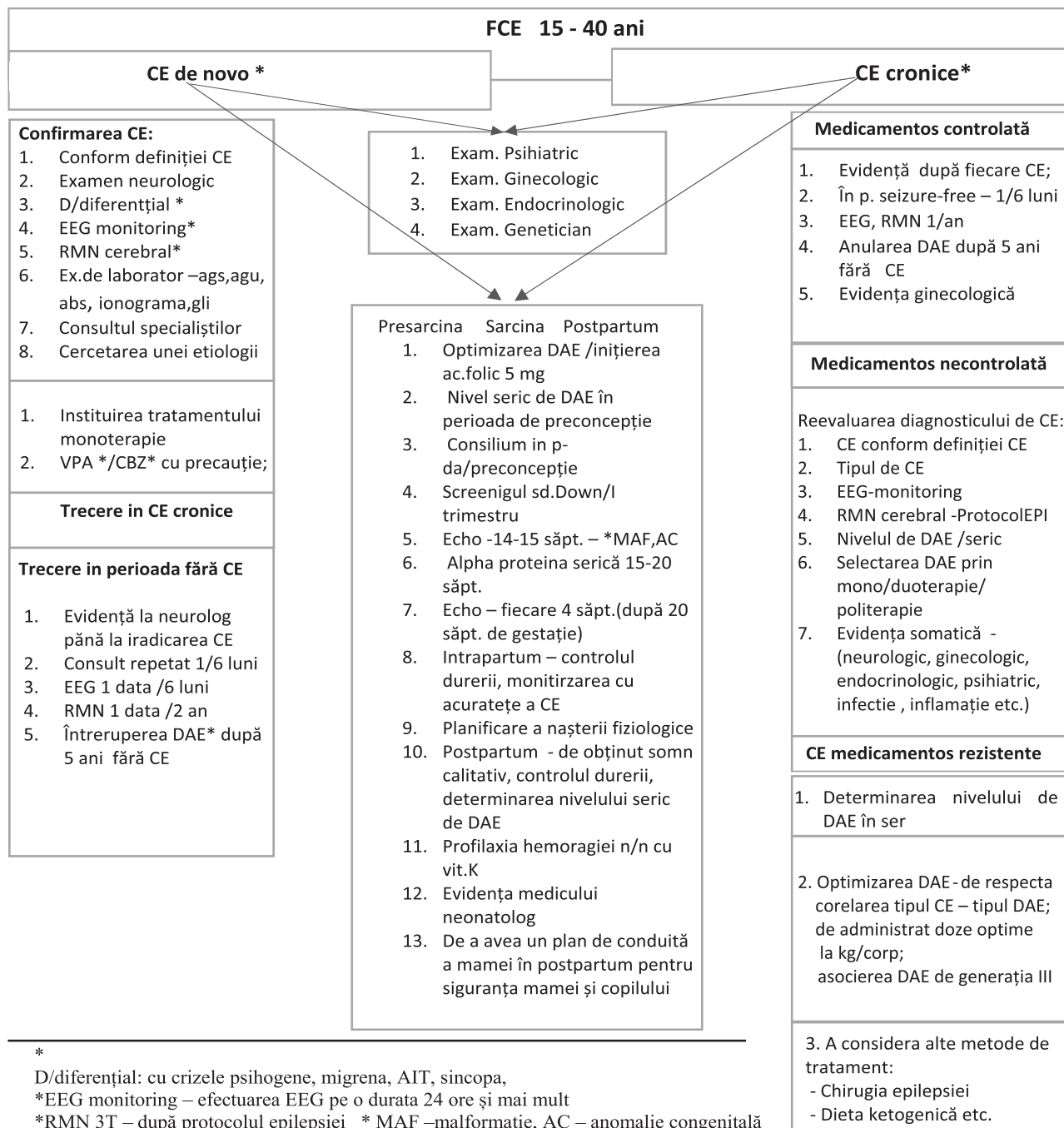
Tabel 1.

Clasificarea crizelor epileptice – 1981, LIÎE

Clasificarea crizelor epileptice. Comisia de clasificare și terminologie a Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei, 1981)	
<p>I. Crize parțiale (focale, locale)CPS</p> <p>1. Crize parțiale simple</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cu semne motorii - Cu semne somatosensorii sau sensoriale speciale - Cu semne autonome - Cu semne psihice 	<p>II. Crize generalizate convulsive și non- convulsive</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crize absență <ul style="list-style-type: none"> - Tipice - Atipice 2. Crize mioclonice 3. Crize clonice 4. Crize tonice 5. Crize tonico-clonice 6. Crize atonice
<p>2. Crize parțiale complexe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cu debut parțial simplu urmate de tulburarea conștiinței: <ul style="list-style-type: none"> - Fără alte caractere - Cu semnele 1-4 ale CRS - Cu automatisme 2. Cu tulburare de conștiință de la debut <ul style="list-style-type: none"> - Fără alte caractere - Cu semnele 1 - 4 ale CPS - Cu automatisme 	<p>III. Crize epileptice neclasificabile</p>
<p>3. Crize parțiale cu evoluare spre secundar generalizate</p>	

Tabelul 4.

Algoritm de management al femeilor cu epilepsie în funcție de vârstă



administrat MAE din grupul carbamazepinei, lamotriginei, mai puțin vaproatul de sodiu, un număr mic de paciente au continuat fenobarbitalul și un număr și mai mic a fost cu posibilitatea de administrare a MAE de nouă generație. Există dovezi substanțiale că, dacă este posibil, ca valproatul, fenitoina, fenobarbitalul și politerapia de a fi evitate la FCE, în deosebi în sarcină.

Perioadele de presarcina, preconșilium preconcepție, sarcina, lăuzia și etapa postnatală reprezintă subiecte extrem de importante, necesitând cercetare

individualizată cu scopul unor recomandări pentru un întreg consilium de medici, precum; neurolog, genetician, ginecolog etc.

Tratamentul antiepileptic La moment, nu se cunoaște mecanismul etiopatogenic cert al crizelor, medicația antiepileptică fiind cu acțiune polivalentă asupra diferitor mecanisme de generare a crizelor: începând cu activitatea canalelor ionice – voltage și – ligand dependente, activitatea neuromediatorilor așa ca glutamatul și acidul gamma-aminobutiric etc. Evaluând eficiența terapiei antiepileptice, are o deosebită

importanță de a ține cont de modificarea tipului de CE și dinamica comorbidităților și potențialele efecte adverse. În mod ideal, alegerea medicamentului antiepileptic pentru fiecare pacient se va selecta în funcție de tipul CE, a sindromului epileptic, datele EEG ținându-se cont de aspectele individuale. Din păcate, în RM, precum și în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare, atât alegerea cât și furnizarea de medicamente sunt limitate. Se observă, că în timp ce medicamentele mai vechi și mai ieftine, precum fenobarbitalul, finlepsina au cota mai mare și continuă să prevaleze vs cea a MAE mai noi, precum oxcarbazepina, lacosamida, levitiracetamul etc.

Discuții. Epilepsiile sunt printre cele mai frecvente afecțiuni grave ale creierului și pot apărea la toate vârstele, în toate grupele de populație și se caracterizează printr-o varietate de semne neurologice și cauze etiologice.

CE la FCE sunt caracterizate de variabilitate clinică mare și spontanietate neprevăzută, în același timp intercalându-se cu impactul hormonilor neurosteroidi, considerat modulator al apariției unei crize. Din aceste considerente managementul FCE prevede de a ține cont de aspectele distincte femeilor. Epilepsia la FCE este asociată și cu o prevalență crescută a tulburărilor de sănătate mintală, inclusiv anxietate, depresie și reacții acute la stres. Este recomandată în mod imperios o colaborare în echipă – medic-neurolog, consultant în epilepsie, medic generalist, medic obstetrician-ginecolog, genetician etc. Strategia respectivă, din păcate, nu este abordată încă în RM.

Diagnosticul epilepsiei rămâne clinic, iar investigațiile neurofiziologice confirmă diagnosticul CE. Imagistica creierului este capabilă să identifice multe dintre cauzele structurale ale epilepsiilor. MAE actuale blochează CE fără a influența tendința creierului de a le genera din nou și sunt eficiente la 60-70% cazuri. Mai multe medicamente moderne sunt la fel de eficiente ca medicamentele mai vechi, dar prezintă avantaje importante, inclusiv absența interacțiunilor adverse cu medicamentele și reacțiile de hipersensibilitate.

Abordarea schemei de management integrată necesită de a fi elaborată. Anticiparea erorilor frecvente în diagnosticul și managementul epilepsiei este importantă. Frecvențele erori de diagnostic precoce includ crize psihogene genetice neepileptice, sincope cu mioclonus, sindromul picioarelor neliniștite și tulburări de comportament REM etc.

Concluzii.

Managementul FCE este multifactorial. Actualmente, ținând cont de rezultatele studiilor științifice, recomandările de diagnostic și tratament ale CE la

FCE în diferite etape de vârstă sunt cu corectări considerabile. Diagnosticul CE se bazează pe observare clinică, descrierea minuțioasă a CE, aplicarea EEG/RMN - protocolul epilepsiei. Din momentul stabilirii diagnosticului imediat de începe tratamentul în funcție de criză/sindrom epileptic, ținându-se cont de comorbidități și vârstă. Medicamentele cele mai frecvent utilizate în RM, nu și recomandate sunt: carbamazepina și valproatul de sodiu. Trebuie evitată titrarea prea rapidă, doze prea mari și politerapia.

Bibliografie.

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. „The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review”. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253.
2. Global Campaign against Epilepsy. *Out of the Shadows: an introduction to the Global Campaign and its demonstration projects*. Heemstede: Global Campaign against Epilepsy, 2001.
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. „Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984.” *Epilepsia*. 1993 May-Jun. 34(3):453-68.
4. Annegers, J. F., Shirts, S. B., Hauser, W. A. and Kurland, L. T. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27: 43–50.
5. Hirtz DI, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):326-37.
6. Scientists uncover a difference between the sexes. Sex does matter: key molecular process in brain is different in males and females; text size August 12, 2015.
7. Trostle J. „Social aspects: stigma, beliefs and measurement”. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 2183-2189.
8. Fisher S. Robert, Acevedo Carlos, Arzimanoglou Alexis, Bogacz Alicia, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjorn Tomson, Masako Watanabe, and Samuel Wiebe. „A practical clinical definition of epilepsy”. *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014 doi: 10.1111/epi.12550.
9. Rogoza Radu, Măgureanu Sanda, Constantin Dumitru. „Actualități în epilepsie”. Editura București – 1998, pag. 42 - 47.
10. Joyce A. Cramer, Jacki Gordon, Steven Schachter, Orrin Devinsky „Women with epilepsy: Hormonal issues from menarche through menopause” *Journal: Epilepsy & Behavior*, vol. 11, no. 2, pp. 160-178, 2007.
11. Tettenborn B¹, Genton P, Polson D. Epilepsy and women’s issues: an update. *Epileptic Disord*. 2002 Oct; 4 Suppl 2:S 2331.
12. Iliescu Catrinel. ”Date actuale ale incidenței și prevalenței epilepsiilor la copii și adolescent” *Revista de Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din Romania*. ISSN: 2068-8040.

13. Dale C. Hesdorffer, Vicki Beck, Charles E. Begley et al., „Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding” *Epilepsia*. 2013 Feb; 54(2): 207–216. Published online 2013 Jan 7. doi: 10.1111/epi.12056.
14. Martin J. Brodie 1, Sameer M. Zuberi 2, Ingrid E. Scheffer 3, Robert S. Fisher 4 1 Epilepsy Unit, Scottish Epilepsy Initiative, Glasgow, Scotland 2 Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, Scotland, UK 3 Department of Medicine and Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australia 4 Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford, California. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? Received October 25, 2017; Accepted January 16, 2018.
15. Helen E. Scharfman, PhD. The Neurobiology of Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 July ; 7(4): 348–354.
16. Penfield W.; Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain; Boston: Little & Co; 1954. 17. Vaillend C, Mason SE, Cuttle MF, Alger BE. ”Mechanisms of neuronal hyperexcitability caused by partial inhibition of Na⁺-K⁺-ATPases in the rat CA1 hippocampal region”. *J Neurophysiol*. 2002;88:2963–2978.
18. Armijo JA¹, de las Cuevas I, Adin J. „Ion channels and epilepsy” *Rev Neurol*. 2000 Jun;30 Suppl 1:S25-41
19. Fellin T, Haydon PG. ”Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures?” *Trends Mol Med*. 2005;11:530–533.
20. Duffy S, MacVicar BA. ”Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv Neurol*. 1999;79:573–581
21. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. „PubMed.gov”. Disponibil la adresa: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. Accesat pe: 31.03.2015.
22. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy „Epilepsia, 22489-501, 1981. Raven Press, New York, Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy”.
23. Krumholz A1, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, Hopp J, Shafer P, Morris H, Seiden L, Barkley G, French J;” Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.
24. Kanner AM, Morris HH, Luders H et al. ”Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences”. *Neurology*. 1990; 40(9):1404-1407.
25. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al., How common are the ”common neurologic disorders?” *Neurology* 2007; 68:326-37.
26. Wallace, H., Shorvon, S. and Tallis, R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998; 352: 1970–197.
27. Herzog, A. G. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl. 6): S27–S33.
28. Herzog, A. G. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986; 36: 1607–1610.
29. Duncan, S., Read, C. L. and Brodie, M. J. How common is catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 827–831.

DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL HIDROCEFALIEI NORMOTESIVE IDIOPATICE

¹Paula FALA, ²Victor ANDRONACHI, ¹Mihail GAVRILIUC, ^{1,4}Pavel GAVRILIUC,
²Alexandru ANDRUȘCA, ³Olga GAVRILIUC

¹Catedra Neurologie, ²Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

³Laboratorul științific de neurologie funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

⁴Laboratorul științific Boli cerebrovasculare și Neuroreabilitare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Hidrocefalia normotensivă idiopatică (HNTI) este o maladie caracterizată prin tulburări de mers, incontinență urinară, și demență, care afectează persoanele vârstnice. Diagnosticul și managementul acestor pacienți necesită o abordare multidisciplinară cu o echipă formată din medici neurologi, neurochirurși și neuro-imagiști. Punctul de pornire este un

istoric cuprinzător și examenul neurologic detaliat, cu revizuirea imagisticii cerebrale și efectuarea diagnosticului diferențial. Testarea specifică a HNTI include evaluarea răspunsului pacientului la scurgerea unei cantități mici de lichid cefalorahidian (LCR) prin puncție lombară. La pacienții selectați corect, toate simptomele, inclusiv demența, se pot ameliora după intervenția neurochirurgicală de plasare a șuntului și drenare ventriculară.

Cuvinte-cheie: hidrocefaliei cu presiune normală idiopatică, tulburare de mers, incontinență, demență, șuntare.

Summary

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a disease characterized by gait disorders, urinary incontinence, and dementia, and mainly affects the elderly population. The diagnosis and management of these patients requires a multidisciplinary approach with a team of neurologists, neurosurgeons and neuroimaging specialists. The starting point is a comprehensive history and detailed neurological examination, with a review of brain imaging and a differential diagnosis. Specific NPH testing includes evaluating the patient's response to a small drainage of cerebrospinal fluid (CSF) by lumbar puncture. In correctly selected patients, all symptoms, including dementia, may improve after shunt placement and ventricular drainage.

Key-words: hydrocephalus with normal idiopathic pressure, gait disorder, incontinence, dementia, shunting.

Резюме

Идиопатическая гидроцефалия нормального давления (ИГНД) – это заболевание, характеризующееся нарушениями походки, недержанием мочи и деменцией, и в основном поражает пожилое население. Диагностика и ведение таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода с участием команды неврологов, нейрохирургов и специалистов по нейро-радиологии. Отправной точкой является подробный анамнез и подробное неврологическое обследование с обзором изображений головного мозга и дифференциальным диагнозом. Специфическое тестирование ИГНД включает оценку реакции пациента на небольшой дренаж спинномозговой жидкости (ЦСЖ) при люмбальной пункции. У правильно подобранных пациентов все симптомы, включая деменцию, могут улучшиться после размещения шунта и желудочкового дренажа.

Ключевые слова: идиопатическая гидроцефалия с нормальным давлением, нарушение походки, недержание мочи, деменция, шунтирование.

Introducere

Hidrocefalia normotensivă idiopatică (HNTI) este o maladie care afectează, de obicei, persoanele în vârstă, și se manifestă prin tulburări de mers și mobilitate deteriorate, urgență și incontinență urinară, deficit cognitiv minor sau demență, iar explorările imagistice cerebrale denotă prezența ventriculomegaliei. Doar prezentarea clinică nu este suficientă pentru diagnosticarea HNTI și recomandarea tratamentului neurochirurgical invaziv, deoarece fiecare dintre simptomele primare ale HNTI poate avea multiple etiologii, iar ventriculii măriți pot fi observați fie în cadrul hidrocefaliei, fie în contextul atrofiei cerebrale. Termenii hidrocefalie și ventriculomegalie nu sunt sinonime. Deși toți pacienții cu HNTI ar trebui să aibă ventricule mărite în dimensiuni, nu toți pacienții vârstnici cu ventricule lărgite au HNTI. Scopul evaluării pacienților suspecți pentru HNTI este de a prezice beneficiul tratamentului neurochirurgical de instalare a șuntului și drenare ventriculară, și dacă ameliorarea stării este suficientă pentru justificarea riscurilor intervenției chirurgicale și a posibilelor complicații postoperatorii. Pașii necesari pentru a lua o decizie, necesită o abordare complexă, și anume:

Evaluarea clinică; Tratamentul altor maladii înainte de a efectua teste specifice pentru HNTI; Testarea specifică pentru prognosticarea răspunsului la tratament în HNTI; Tratament chirurgical prin șuntare; Urmărirea evoluției simptomelor în dinamică.

Materiale și metode

Am efectuat o revizuire a literaturii care vizează articole, ghiduri și protocoale despre metodele de diagnostic și management a hidrocefaliei normotensivă idiopatică publicate în ultimii ani, în limba engleză, în bazele de date *PubMed* și *Google Scholar*.

Rezultate și discuții

Simptome clinice. Prezentarea clinică clasică a HNTI este cea a unei tulburări de mers insidios progresivă, urgență urinară urmată de incontinență și afectare cognitivă (triada Hakim). Sensibilitatea simptomelor clinice și a testelor preoperatorii în HNTI, depind de vârsta pacientului, viteza cu care apar simptomele și evoluția acestora, de etiologie și starea generală a pacientului. Un singur simptom sau test nu este considerat o dovadă a HNTI.

Tulburarea de mers. De obicei, inițial apare o incertitudine de mers, raportată doar de pacienți. Pe parcurs se dezvoltă un model de mers deosebit de tipic, încetinit, pe bază largă, cu pași mici și ridicarea redusă a picioarelor (mersul magnetic) cu mișcarea simultană a brațelor păstrată sau chiar puțin exagerată [1]. Până la 56% dintre pacienții cu HNTI avansată descriu episoade frecvente de înghețare a mersului „freezing” [2, 3]. Pacienții au dificultăți la întoarcere (de exemplu, fac mai mulți pași pentru a se întoarce la 180 sau 360 de grade) și sunt foarte vulnerabili la căderi în timpul întoarcerii. Pacienții se plâng de instabilitate, adesea cu tendința de a cădea înapoi. În afara de tulburarea mersului, poate apărea un reflex palmomental (Marinescu-Radovici) ca semn al dez-inhibării frontale. Reacțiile motorii sunt întârziate și lente. Implicarea preponderentă a picioarelor în comparație cu brațele este explicată prin cursul tractului piramidal spre picioare, care este situat în vecinătatea ventriculilor cerebrali, în timp ce conexiunile pentru brațe și față sunt situate mai lateral. Uneori se pot observa semne de afectare ale tractului piramidal, cu spasticitatea extremităților inferioare, hiperreflexie și răspuns plantar extensor. În cazuri avansate, poate apărea și apraxia extremităților superioare.

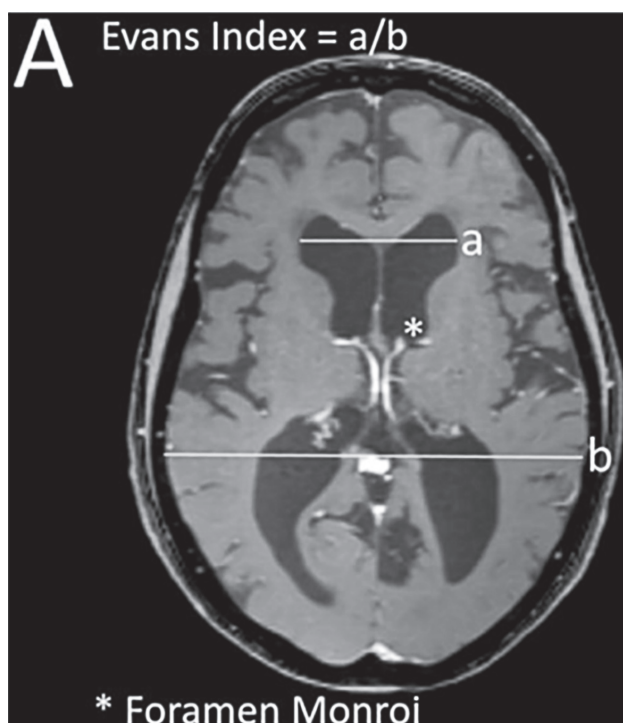
Demența. Tulburările cognitive în HNTI evoluează de la câteva luni la ani și, de obicei, se dezvoltă după apariția dereglărilor de mers. Pacienții prezintă dereglări caracteristice disfuncției subcorticale și frontale, ca încetinirea psihomotorie, scăderea atenției și a concentrării, afectarea funcției executive, și apatie.

Pentru aprecierea tulburărilor cognitive este recomandat testul MOCA (Montreal Cognitive Assessment Test). În stadiul avansat al bolii, pot apărea deficiente cognitive mai globale și severe, care pot include tulburări de memorie semnificative și alte deficiențe corticale.

În general, 52-80% dintre pacienți beneficiază de șuntarea ventriculară, în special în domeniile memoriei verbale (învățare, regăsire) și viteză psihomotorie, mai puțin în funcțiile executive [4]. Performanța primară redusă în testul Stroop și în regăsirea verbală imediată corelează cu un răspuns mai slab după intervenția chirurgicală [5]. Dacă nu există nicio îmbunătățire a memoriei verbale după trei zile de drenaj, aceasta are o valoare predictivă negativă crescută în ceea ce privește îmbunătățirea după trei până la șase luni [6].

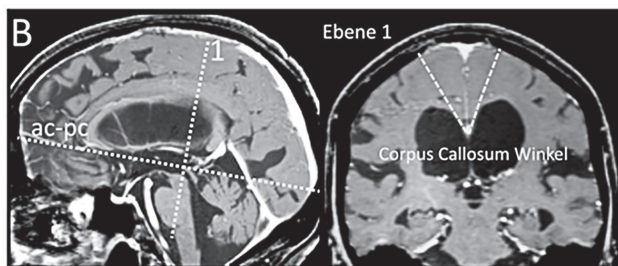
Incontinența urinară. Incontinența urinară, care poate fi observată la aproximativ 43% dintre pacienți [7], nu este o expresie a demenței, ci a unei tulburări de golire a vezicii urinare în sensul unui simptom autonom, prin hiperactivitatea mușchiului detrusor vezical [8]. Odată cu progresia bolii, un deficit de funcție a lobului frontal împiedică nevoia de a conștientiza acest simptom. Incontinența maselor fecale se întâlnește rar în cazuri severe.

Examinări imagistice



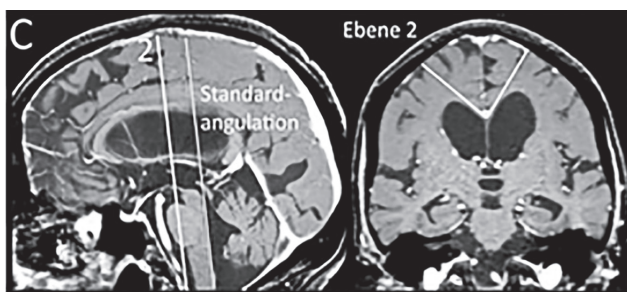
Imaginea 1. Indicele Evans.

Prezența ventriculomegaliei. Primul pas pentru diagnosticarea HNTI este stabilirea prezenței ventriculomegaliei pe CT sau IRM, în absența sau cu lărgire sulcală moderată și fără dovezi de obstrucție la nivelul ventriculului trei sau patru. Ventriculomegalia este considerată a fi prezentă dacă indicele Evans este mai mare de 0,3 (imaginea 1). Indicele Evans este raportul dintre lățimea maximă a coarnelor frontale ale ventriculelor laterale dintr-o secțiune axială (CT sau IRM) și diametrul interior maxim al creierului la același nivel. Dacă valoarea indicelui Evans este >0,3, ventriculele sunt considerate dilatate. Cu toate acestea, un indice Evans >0,3 nu este specific pentru HNTI, dar indică o dilatare ventriculară în sine, indiferent de cauză (ex.: hidrocefalia ex-vacuo sau obstructivă).



Imaginea 2. Unghiul corpului calos, nivel 1.

O altă metodă pentru stabilirea ventriculomegaliei este calcularea unghiului corpului calos (imaginea 2). Acest unghi este măsurat într-o secțiune coronariană perpendiculară pe Ac-Pc la nivelul comisurii posterioare (nivel 1). Valorile normale sunt cuprinse între 100° și 120° , la pacienții cu HNTI valorile sunt cuprinse între 50° și 80° (valoare limită 90°). Acest unghi nu poate fi măsurat în secvențele coronare standard, dar este efectuat pe seturi reformatate corespunzătoare 3D (CT-spiralat sau secvență MR-3D). S-a putut arăta că pacienții care au beneficiat de o operație de șunt au avut unghiuri semnificativ mai mici ale corpului callosum preoperator [8]. În plus, un unghi suplimentar (imaginea 3) prin corpus callosum poate fi, de asemenea, determinat pe incizia standard coronariană prin centrul corpus callosum (nivel 2). Cagnin și colab. au arătat că un unghi $<123^\circ$ indică un HNTI [8]. Această măsurare necesită studii suplimentare pentru validare.

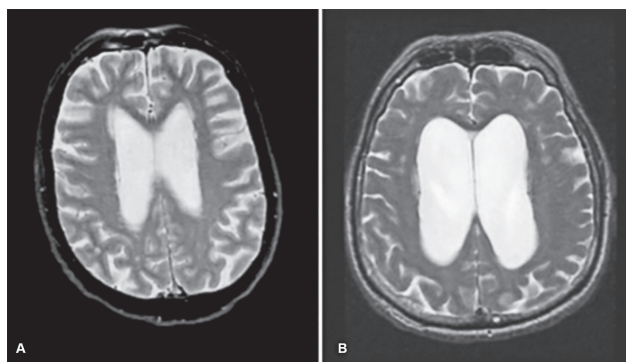


Imaginea 3. Unghiul corpului calos, nivel 2.

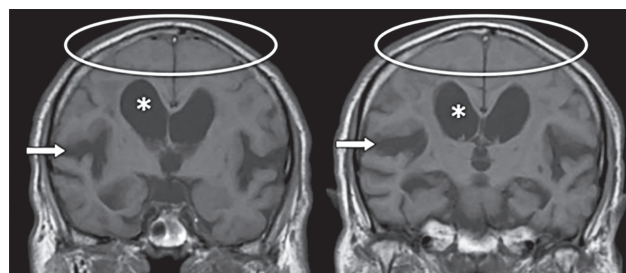
Excluderea atrofiei corticale. Următorul pas este examinarea gradului de atrofie corticală pentru a ajuta la distingerea HNTI de mărirea ventriculară legată de vârstă sau neurodegenerare (hidrocefalia ex-vacuo). Mărirea ventriculară are loc în mod normal odată cu vârsta ca urmare a atrofiei corticale progresive; rata de extindere crește după vârsta de 60 de ani. În general, atrofia asociată vârstei sau demenței neurodegenerative produce o mărire proporțională atât a dimensiunii ventriculare, cât și a celor sulcale [9]. Atropia corticală proeminentă, manifestată prin mărirea sulcală difuză, nu este compatibilă cu diagnosticul de HNTI și

prezice o probabilitate mai mică de îmbunătățire cu șuntarea (imaginea 2).

Confirmarea DESH. Pe lângă măsurătorile obiective descrise mai sus, diagnosticul HNTI poate fi confirmat prin extinderea suplimentară disproporționată a spațiilor subarahnoidiene externe [10]. Acronimul DESH (engl. Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus) introdus în acest scop definește, pe lângă un indice Evans de $>0,3$, o expansiune disproporționată, în special a fisurii Sylviene, cu spații subarahnoidiene înguste, foarte convexe. Deci, DESH se caracterizează prin: ventriculomegalie, spații subarahnoidiene cu convexitate ridicată și medială (cel mai ușor de vizualizat pe IRM-ul coronal) (imaginea 3), mărirea disproporționată a fisurilor Sylviene, sulcusuri dilatate, fără atrofie corticală adiacentă (imaginea 4).



Imaginea 4. IRM cu ventriculomegalie atrofică (hidrocefalie ex-vacuo) versus HNTI. (A) Secvență T2 la nivelul ventriculelor laterale la un pacient cu boală Alzheimer demonstrează o dimensiune crescută a sistemului ventricular în proporție cu dilatația sulcală, în concordanță cu pierderea de volum a parenchimului creierului. (B) Secvență T2 la nivelul ventriculelor laterale la un pacient cu HNTI prezintă dilatarea ventriculară proporțională cu sulcusurile.



Imaginea 5. Descoperiri tipice HNTI la IRM. Secțiuni T1 coronale, selectate de la un pacient care prezintă ventricule lărgite (*), convexitate strânsă și spații subarahnoidiene cu suprafață medială (inel oval) și fisuri Sylviene extinse (săgeată).

Mai multe studii observaționale au descoperit că DESH este asociat cu creșterea probabilității unui răspuns pozitiv la șuntare, DESH fiind încorporat în protocoalele internaționale pentru HNTI [11].

Modificări ale materiei albe periventriculare.

La pacienții cu HNTI, pe IRM se poate observa hipersemnal în jurul ventriculelor, ceea ce reprezintă modificări ale materiei albe periventriculare. Acestea se consideră a fi un efect transependimal al leziunilor vaselor de sânge mici. Cu toate acestea, este dificil să distingem aceste schimbări omniprezente ale substanței albe la adulți în vârstă sau de cea care reprezintă demența vasculară subcorticală. Gradul afectării materiei albe poate corela cu gradul de afectare cognitivă [12].

Asocierea dintre leziunile substanței albe și răspunsul la șuntare au fost variabile. Majoritatea studiilor au descoperit că, cu cât leziunile de materie albă sunt mai extinse, cu atât este mai puțin probabilă și semnificativă îmbunătățirea după șuntare [13]. Cu toate acestea, există studii care arată un răspuns bun la șuntare la astfel de pacienți [14] sau nicio corelație cu rezultatul [15]. În cel puțin două serii, au existat dovezi de reducere a leziunilor periventriculare ale materiei albe în jurul lobilor frontali după intervenția chirurgicală la pacienții care s-au îmbunătățit în comparație cu cei care nu, ceea ce sugerează că modificările observate de substanța albă pot reprezenta, cel puțin parțial, o reversibilitate, fenomen secundar al HNTI [14]. Este, de asemenea, posibil ca leziunile de materie albă să nu se producă datorită HNTI, ci să coexiste în mod obișnuit [15].

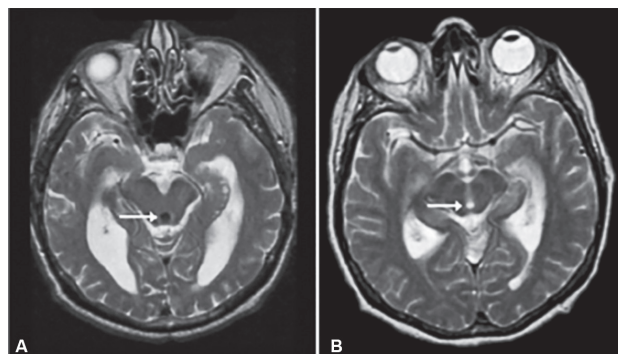
Lipsa fluxul în apeduct (engl. flow void) - examinarea IRM a pacienților cu HNTI demonstrează frecvent pierderea semnalului în apeductul lui Sylvius, o constatare care a fost numită gol de apeduct și se crede că reprezintă viteza de curgere mai mare decât cea normală a lichidului cefalorahidian (LCR) în apeduct (*imagea 5*). Totuși, această constatare nu este utilă în diagnosticul sau predicția răspunsului la șuntare.

Pe lângă CT, examinarea IRM oferă următoarele informații utile:

- IRM-ul permite vizualizarea mai bună a fosei posterioare decât CT, detectând posibil stenoza apeductală sau o malformație Chiari care poate provoca hidrocefalie obstructivă.

- IRM-ul permite evaluarea volumetrică a structurilor lobului temporal medial, ceea ce poate fi important, deoarece atrofia temporală medie sugerează diagnosticul de Morb Alzheimer.

- IRM-ul este sensibil pentru diagnosticul bolii cerebrovasculare; cu toate acestea, distincția între fluxul de lichid transependimal și ischemia subcorticală a substanței albe este dificilă.



Imagea 6. Fluxul apeductului. (A) Secvență axială T2 la un pacient cu HNTIă arată un gol în apeductul cerebral.

(B) Secvență axială T2 care prezintă semnalul normal (fără gol) în apeductul cerebral.

Teste de confirmare a diagnosticului. Având în vedere natura invazivă a tratamentului pentru HNTI și o rată de eșec substanțială, se recomandă efectuarea unui test suplimentar pentru a determina probabilitatea pacientului de a răspunde la intervenția chirurgicală. Aceste teste variază considerabil prin invazivitatea, cerințele lor pentru spitalizare și expertiză tehnică, și niciunul nu are definite clar sensibilitatea sau specificitatea [16]. Se utilizează testul de scurgere a LCR prin puncție lombară, sau drenajul lombar.

Puncția lombară. Se drenează 30-50 ml de LCR și se documentează mersul pacientului înainte și 30 până la 60 de minute după procedură. Parametrii examinați ai mersului înainte și după îndepărtarea LCR-ului includ viteză de mers, lungime pașilor și numărul de pași pe care îi efectuează pacientul la întoarcerea de 180 și 360 de grade. Este utilă înregistrare video a mersului înainte și după puncție. Îmbunătățirea în una sau mai multe aspecte sugerează că pacientul va avea un rezultat bun plasarea șuntului ventriculoperitoneal (VP) [17]. Majoritatea studiilor sugerează că acest test are o valoare predictivă pozitivă excelentă (90 până la 100 la sută), dar o valoare predictivă negativă limitată (30 până la 50 la sută), cu un număr de pacienți care nu arată niciun răspuns la eliminarea LCR, dar ulterior se îmbunătățesc cu intervenția chirurgicală [18].

Drenarea continuă a LCR. O metodă alternativă implică drenarea continuă a LCR cu o rată de 5 până la 10 ml/oră printr-un cateter temporar la nivel lombar. Clinicienii, pacienții și membrii familiei eva-

luează răspunsul clinic pe o perioadă de observație în spital de două până la șapte zile. Îmbunătățirea clinică după drenarea LCR nu este asociată cu modificarea dimensiunii ventriculare; prin urmare, neuroimagingul nu este o parte de rutină a acestei evaluări [19]. În serii mici (<20 de pacienți), această tehnică a avut 100% procente de sensibilitate și specificitate în a prezice răspunsul ulterior la șuntare [20].

Cu toate acestea, alții raportează că, în timp ce identificăm corect respondenții de șunt, valoarea predictivă negativă este scăzută [21]. Într-o serie, de exemplu, la 38 de pacienți cu răspuns negativ la puncția lombară li s-a instalat un drenaj lombar, care a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 87 la sută pentru răspunsul chirurgical [22]. Cu toate acestea, 63 la sută dintre pacienții cu răspuns negativ s-au îmbunătățit după șuntare. Meningita și hematoma subdural sunt complicații grave ale acestor teste, în special al drenajului lombar prelungit. Acestea sunt, în general, rare, dar au apărut la 2 din 38 de pacienți dintr-o serie de cazuri [22].

Evaluarea LCR. Atunci când este efectuată o puncție lombară sau un test de drenare lombară, este rezonabil să se efectueze teste de rutină LCR (număr de celule, proteine, glucoză). În majoritatea cazurilor de HNTI, este de așteptat ca aceste rezultate ale testelor să fie normale, deși o creștere ușoară a proteinei este o constatare nespecifică comună.

Diagnostic diferențiat. În absența unei cauze secundare cunoscute de hidrocefalie (traumatism, hemoragie ș.a.), HNTI este un diagnostic de excludere care necesită o examinare atentă a cauzelor neurodegenerative ale demenței, mai ales când afectarea cognitivă este un simptom proeminent

Demența cu corpuri Lewy (DLB) - sunt asociate cu anomalii de mers care seamănă cu cele ale HNTI. Caracteristicile clinice suplimentare care sugerează un diagnostic alternativ de DLB includ simptome psihotice proeminente, în special halucinații vizuale, fluctuații cognitive și tulburări în faza REM a somnului.

Demența în boala Parkinson – dereglările cognitive și demența în boala Parkinson apar într-un stadiu tardiv al bolii, când caracteristicile motorii tipice (tremorul, bradikinezia, rigiditatea) sunt proeminente. Prin urmare, pacienții cu o triadă de demență, tulburări de mers și incontinență urinară în cadrul bolii Parkinson, manifestă semne parkinsoniene suplimentare.

Paralizia supranucleară progresivă (PSP) - pacienții cu PSP prezintă o deficiență voluntară a privirii (oftalmoplegie supranucleară), rigiditate axială și căderi frecvente. Deși deficiența privirii este un semn distinctiv, poate crea confuzie în diagnosticarea în stadiile incipiente la pacienții cu ventricule mărit. În plus față de dereglarea mișcării ochilor, dificultățile de vorbire și înghițire sunt caracteristici ale PSP care nu sunt prezente la pacienții cu HNTI.

Atrofia multisistemică (MSA) - se caracterizează prin disfuncție autonomă care duce la hipotensiune ortostatică, disfuncție a vezicii urinare sau a intestinului, impotență la bărbați și transpirație anormală. În plus, pacienții pot avea fie ataxie cerebeloasă, fie o formă parkinsoniană de disfuncție a mersului. Caracteristicile autonome, precum și stridorul inspirator, dizartria pot ajuta la distingerea MSA de HNTI.

Degenerescența cortico-bazală (CBD) - caracteristicile clinice care sugerează sindromul corticobazal includ o prezentare asimetrică a rigidității membrilor sau a akineziei, distonia membrilor, mioclonus, fenomenul membrului străin și tulburarea sensibilității tip cortical. Deși majoritatea pacienților au disfuncție de mers și ventriculele pot apărea lărgite din cauza atrofiei striatale, natura asimetrică a semnelor și simptomelor corticale distinge de obicei sindromul corticobazal de HNTI.

Boala Alzheimer (BA)- vârsta medie a pacienților care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de șunt pentru HNTI este de obicei 70-75 de ani. Până la această vârstă, seriile de autopsie găsesc dovezi ale patologiei Alzheimer semnificative la aproximativ o treime din indivizii fără demență clinică. Astfel, este comun să existe BA comorbid în HNTI. Deși BA în sine nu afectează mersul timpuriu în cursul bolii, deprecierea mersului dintr-o varietate de cauze este frecventă la adulții în vârstă și poate coexista cu BA. În mod similar, incontinența urinară din alte cauze (de exemplu, hipertrofia prostatei, prolapsul organului pelvin) este frecventă la adulții în vârstă și poate coexista cu AD. Când demența începe înainte de anomalia de mers sau are caracteristici de afazie, clinicienii ar trebui să suspecteze BA ca fiind factorul predominant în demență, mai degrabă decât HNTI.

Boala cerebrovasculară: Bolile cerebrovasculare și factorii de risc vascular sunt deseori comorbizi cu HNTI. Totuși, comorbiditatea vasculară nu ar trebui să descurajeze intervenția de șuntare dacă nu se găsesc explicații alternative pentru triada HNTI clasică.

Managementul HNTI (Șuntarea ventriculară).

Șuntarea ventriculară este indicată pentru pacienții care au răspuns la scurgerea sau drenarea LCR și este recomandată de ghidurile internaționale [1-4]. Tipurile de șuntare au rată de succes și complicații similare, însă ventriculostomia endoscopică a ventriculului trei nu s-a dovedit eficientă în tratamentul HNTI. Ghidurile internaționale propun utilizarea valvelor ajustabile, din motiv că oferă avantajul de a putea scădea treptat presiunea până la îmbunătățirea simptomelor și de a crește presiunea dacă apar simptome sau complicații legate de scăderea presiunii intracraniene sau hiperdrenare [1-4]. Complicații severe, cum ar fi hematoma subdural cu efect de masă semnificativ, infecția de șunt și obstrucția de șunt, necesită de obicei intervenție neurochirurgicală. Șunturile reglabile pot fi utilizate pentru a gestiona în siguranță pacienții cu HNTI care au nevoie de anticoagulare cronică [21]. Alegerea valvei și plasarea șuntului (de exemplu, ventriculoperitoneal, ventriculoatrial, lumboperitoneal) depind de recomandarea neurochirurgului și de preferința pacientului. În comparație cu alte proceduri intracraniene, riscul operator în intervenții de șuntare este relativ mic. Nu există tratamente medicale eficiente în HNTI [4].

Urmărirea pacienților în dinamică. Toate simptomele HNTI se pot ameliora după șuntare. Îmbunătățirea în sfera cognitivă nu este apreciată pe scară largă, deși s-a demonstrat în mai multe studii [9–11, 22]. Diagnosticul diferențial este esențial pentru managementul pacienților după șuntare. Dacă un pacient se agravează după îmbunătățirea inițială, cauza poate fi o defecțiune a șuntului sau dezvoltarea unor maladii concomitente. Unii pacienți recuperează unul sau 2 simptome după șuntare, în timp ce un simptom rămâne în urmă. În majoritatea circumstanțelor, o altă afecțiune este responsabilă și ar trebui investigată în continuare. După îmbunătățirea inițială, unii pacienți vor avea o agravare tranzitorie a simptomelor HNTI în asociere cu o altă boală (de exemplu, infecția tractului urinar) legate cu spitalizare sau cu intervenția chirurgicală. Acest fenomen este similar cu agravarea tranzitorie a simptomelor observate în multe afecțiuni neurologice atunci când pacienții dezvoltă maladii concomitente. Înăutățirea insidiosă a simptomelor în decurs de săptămâni sau luni poate rezulta din defecțiuni ale șuntului sau din apariția sau agravarea unei comorbidități. În această situație, este indicată evaluarea defecțiunii de șunt.

Concluzii

Diagnosticul și managementul HNTI pot fi realizate printr-o abordare multidisciplinară care să includă principiile obișnuite, inclusiv diagnosticul diferențial. De asemenea, implică tratamentul maladiilor concomitente înainte de testarea specifică pentru HNTI și utilizarea testelor specifice HNTI, iar pentru pacienții tratați prin șuntare, care se prezintă cu înrăutățirea simptomelor HNTI, se recomandă revizuirea șuntului și tratamentul maladiilor concomitente.

Bibliografie:

1. R. Schniepp, R. Trabold, A. Romagna, F. Akrami, K. Hesselbarth, M. Wuehr, A. Peraud, T. Brandt, M. Dieterich, K. Jahn, Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: A delayed improvement over 3 days, *J. Neurosurg.* 126 (2017) 148–157. doi:10.3171/2015.12.JNS151663.
2. N. Giladi, R. Kao, S. Fahn, Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes, *Mov. Disord.* 12 (1997) 302–305. doi:10.1002/mds.870120307.
3. J.D. Graff-Radford NR, Normal Pressure Hydrocephalus, *Continuum (N. Y.)* (2019) 307–311. doi:10.1016/B978-0-12-374105-9.00494-9.
4. K.A. Peterson, G. Savulich, D. Jackson, C. Killikelly, J.D. Pickard, B.J. Sahakian, The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis, *J. Neurol.* 263 (2016) 1669–1677. doi:10.1007/s00415-016-8097-0.
5. G. Thomas, M.J. McGirt, G.F. Woodworth, J. Heidler, D. Rigamonti, A.E. Hillis, M.A. Williams, Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 20 (2005) 163–168. doi:10.1159/000087092.
6. P. Chaudhry, S. Kharkar, J. Heidler-Gary, A.E. Hillis, M. Newhart, J.T. Kleinman, C. Davis, D. Rigamonti, P. Wang, D.N. Irani, M.A. Williams, Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus, *Behav. Neurol.* 18 (2007) 149–158. doi:10.1155/2007/456281.
7. G.L. Gallia, D. Rigamonti, M.A. Williams, The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2 (2006) 375–381. doi:10.1038/ncpneuro0237.
8. T.U. Ryuji Sakakibara, Takemasa Kanda, Tetsutoshi Sekido, Mechanism of Bladder Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, *Neurourol Urodyn.* 32 (2013) 215–223. doi:10.1002/nau.
9. L.M. Oliveira, R. Nitrini, G.C. Román, Normal-pressure hydrocephalus: A critical review, *Dement. e Neuropsychol.* 13 (2019) 133–143. doi:10.1590/1980-57642018dn13-020001.

10. H. Kitagaki, E. Mori, K. Ishii, S. Yamaji, N. Hiro-no, T. Imamura, CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Morphology and volumetry, *Am. J. Neuroradiol.* 19 (1998) 1277–1284.
11. E. Mori, M. Ishikawa, T. Kato, H. Kazui, H. Miyake, M. Miyajima, M. Nakajima, M. Hashimoto, N. Kuriyama, T. Tokuda, K. Ishii, M. Kaijima, Y. Hirata, M. Saito, H. Arai, Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Second edition, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 52 (2012) 775–778. doi:10.2176/nmc.52.775.
12. J.L. Iddon, J.D. Pickard, J.J.L. Cross, P.D. Griffiths, M. Czosnyka, B.J. Sahakian, Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: A pilot study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 67 (1999) 723–732. doi:10.1136/jnnp.67.6.723.
13. J.A.L. Vanneste, Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus, *J. Neurol.* 247 (2000) 5–14. doi:10.1007/s004150050003.
14. M. Tullberg, L. Hultin, S. Ekholm, J.E. Månsson, P. Fredman, C. Wikkelsø, White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: Specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination, *Acta Neurol. Scand.* 105 (2002) 417–426. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.01189.x.
15. M. Tullberg, C. Jensen, S. Ekholm, C. Wikkelsø, Normal pressure hydrocephalus: Vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery, *Am. J. Neuroradiol.* 22 (2001) 1665–1673.
16. J.J. Halperin, R. Kurlan, J.M. Schwab, M.D. Cusimano, G. Gronseth, D. Gloss, Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response, *Neurology*. 85 (2015) 2063–2071. doi:10.1212/WNL.0000000000002193.
17. J. Andersson, M. Rosell, K. Kockum, L. Söderström, K. Laurell, Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines, *ENeurologicalSci*. 7 (2017) 27–31. doi:10.1016/j.ensci.2017.04.002.
18. A.O. Hebb, M.D. Cusimano, Idiopathic normal pressure hydrocephalus: A systematic review of diagnosis and outcome, *Neurosurgery*. 49 (2001) 1166–1186. doi:10.1227/00006123-200111000-00028.
19. N. Lenfeldt, W. Hansson, A. Larsson, R. Birgander, A. Eklund, J. Malm, Three-day CSF drainage barely reduces ventricular size in normal pressure hydrocephalus, *Neurology*. 79 (2012) 237–242. doi:10.1212/WNL.0b013e31825fd8a.
20. I.H. Chen, C.I. Huang, H.C. Liu, K.K. Chen, Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: A pilot study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 57 (1994) 1430–1432. doi:10.1136/jnnp.57.11.1430.
21. A. Duinkerke, M.A. Williams, D. Rigamonti, A.E. Hillis, Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt, *Cogn. Behav. Neurol.* 17 (2004) 179–184. doi:10.1097/01.wnn.0000124916.16017.6a.
22. R. Walchenbach, E. Geiger, R.T.W.M. Thomeer, J.A.L. Vanneste, The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 72 (2002) 503–506. doi:10.1136/jnnp.72.4.503.

MODIFICĂRILE PATTERN-ULUI RESPIRATOR LA PACIENȚII CU TULBURĂRI DE PANICĂ

Andrei GANENCO – asistent universitar, magistru în fiziologie normală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de fiziologie a omului și biofizică

Rezumat

Scopul acestei lucrări a fost prezentarea analizei modificărilor pattern-ului respirator la pacienții cu tulburări de panică asociate cu respirația disfuncțională în condițiile modelării hiper-ventilației voluntare dirijate. Dereglările respiratorii sunt considerate un simptom specific pentru tulburări de panică cu respirație disfuncțională (sindrom de hiper-ventilație). În studiu au fost incluși 25 de pacienți cu tulburare de panică, asociate cu respirație disfuncțională, care au format lotul de cercetare, și 17 voluntari sănătoși, care au format lotul de control. Înregistrarea pattern-ului respirator a fost efectuată cu pletismografie respiratorie prin inductanță. Au fost măsurate minut-volumul respirator (MV), volumul curent (TV), durata inspirației (Ti), durata ciclului respirator (Tt), drive-ul respirator (TV/Ti) și rata inspirației (Ti / Tt). Respirația a fost înregistrată în următoarele condiții: respirație de repaus, hiper-ventilație voluntară dirijată, recuperare după hiper-ventilație voluntară, recuperare după apnee voluntară, stres anticipativ psihoemoțional. Rezultatele au demonstrat că pacienții prezintă diferențe statistice de volum și timp chiar și în timpul respirației obișnuite, și aceste diferențe se accentuează când pacientul este supus unei probe respiratorii.

Summary. Changes in breathing pattern in patients with panic disorders.

The aim of this paper was to present the analysis of changes of breathing pattern in patients with panic disorders associated with dysfunctional respiration under the conditions of guided voluntary hyperventilation. Respiratory disorders are considered a specific symptom for panic disorders with dysfunctional breathing (hyperventilation syndrome). The study included 25 patients with panic disorder, associated with dysfunctional breathing, who formed the research group, and 17 healthy volunteers, who formed the control group. The recording of the respiratory pattern was performed with respiratory inductive plethysmography. The respiratory minute-volume (MV), the tidal volume (TV), the duration of inspiration (Ti), the duration of the respiratory cycle (Tt), the respiratory drive (TV / Ti) and the rate of inspiration (Ti / Tt) were measured. Respiration was recorded in the following conditions: resting breathing, paced voluntary hyperventilation, recovery after voluntary hyperventilation, recovery after voluntary apnea, anticipatory psycho-emotional stress. The results showed that patients show statistical differences in volume and time even during normal breathing, and these differences are exacerbated whenever the patient is subjected to a respiratory test.

Резюме: Изменения дыхательного паттерна у больных с паническими расстройствами.

Целью данной статьи было представить анализ изменений дыхательного паттерна у пациентов с паническими расстройствами, связанными с нарушением дыхания, в условиях моделирования управляемой произвольной гипервентиляции. Дыхательные расстройства считаются специфическим симптомом панических расстройств с нарушением дыхания (синдром гипервентиляции). В исследование были включены 25 пациентов с паническими расстройствами, связанным с нарушением дыхания, которые составили исследовательскую группу, и 17 здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу. Регистрацию дыхательного паттерна проводили с помощью индуктивной респираторной плетизмографии. Измерялись минутный дыхательный объем (MV), дыхательный объем (TV), продолжительность вдоха (Ti), продолжительность дыхательного цикла (Tt), респираторный драйв (TV / Ti) и частота вдоха (Ti / Tt). Дыхание регистрировали в следующих условиях: дыхание в покое, управляемая произвольная гипервентиляция, восстановление после произвольной гипервентиляции, восстановление после произвольного апноэ, ожидаемый психоэмоциональный стресс. Результаты показали, что у пациентов выявляются статистические различия в объемных и временных параметрах даже при нормальном дыхании, и эти различия усугубляются, когда пациента подвергают любому дыхательному тесту.

Introducere.

Dereglările respiratorii sunt considerate un factor important patogenetic, declanșator, precipitant, dar și simptom specific pentru tulburări de panică cu respirație disfuncțională (sindrom de hiper-ventilație) [1, 2, 3]. De rând cu simptomatologia de bază psiho-neu-

rologică și somatică – anxietate, dispnee, amețeală, senzație de sufocare, parestezii, pacienții cu atacuri de panică prezintă hipocapnie (scăderea nivelului de CO_2 în aerul expirat) și hiper-ventilație (minut-volumul respirator peste necesitățile metabolice ale organismului) [4, 5]. De menționat că din toți pacienții cu

tulburări de panică, acei la care atacurile de panică se asociază cu hiper-ventilație fac o parte considerabilă – de la 40% [6], până la 65% [7].

Evident, că acest specific al atacurilor de panică asociate cu respirație disfuncțională se cere a fi bine diferențiat de alte tulburări de panică, anxietate sau afective. Pentru un diagnostic specializat și mai precis al atacurilor de panică cu respirație disfuncțională se propune metoda psihofiziologică de înregistrare și analiză a pattern-ului respirator. Pattern-ul respirator prezintă totalitatea de parametri fiziologici obținuți prin înregistrarea mișcărilor respiratorii a individului [8]. Pattern-ul respirator este un complex psihofiziologic de o sensibilitate și precizie remarcabilă, datorită faptului reflectării în modificările sale ale stării funcționale a centrilor nervoși segmentari și supra-segmentari implicați în reglarea respirației [9, 10].

Proba cu hiper-ventilație voluntară este o provocare fiziologică pentru identificarea diferențelor individuale specifice pacienților cu atacuri de panică asociate cu hiper-ventilația [5]. Înregistrarea modificărilor pattern-ului respirator în timpul probei cu hiper-ventilație voluntară și în perioada recuperării după hiper-ventilație, precum și în timpul altor probe funcționale și în imediată perioada de recuperare după aceste probe poate scoate în evidență rezultate noi pentru diagnosticul diferențiat al atacurilor de panică asociate cu respirația disfuncțională.

Scopul acestei lucrări a fost prezentarea analizei modificărilor pattern-ului respirator la pacienții cu atacuri de panică asociate cu respirația disfuncțională în condițiile modelării hiper-ventilației voluntare dirijate.

Materiale și metode.

În studiu au fost incluși 25 de pacienți (5 bărbați și 20 femei) cu tulburare de panică, cu vârsta cuprinsă între 19 și 65 de ani (vârsta medie $43,18 \pm 3,52$), care au format lotul de cercetare, și 17 voluntari sănătoși (4 bărbați și 13 femei), cu vârste cuprinse între 19 și 63 de ani (vârsta medie de $42,3 \pm 1,1$ ani), care au format lotul de control. Voluntarii nu aveau tulburări psihiatrice, neurologice sau pulmonare. Toți subiecții au prezentat consimțământul scris și studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică de Cercetare al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Înregistrarea pattern-ului respirator a fost efectuată pe subiect în poziție culcată, folosind metoda pletismografiei respiratorii prin inductanță (VISURESP, RBI Instrumentation, Meylan, Franța). Parametrii respiratori de volum au fost calculate după calibrare, efectuată cu un volum de aer cunoscut. Au fost măsurate minut-volumul respirator (MV), volumul curent (TV), durata inspirației (Ti), durata ciclului

lui respirator (Tt), drive-ul respirator (TV / Ti) și rata inspirației (Ti / Tt). Respirația a fost înregistrată în următoarele condiții:

a) respirație de repaus, 3 minute (RR).

b) Hiper-ventilație voluntară dirijată (ghidată de metronom, 10 respirații/min), 3 minute (HV).

c) Perioada de recuperare după hiper-ventilație (post-hiper-ventilație, PHV), 3 minute și mai mult până la refacerea completă a concentrației de CO₂ final (EtCO₂) la valorile din RR. Pentru calcul, însă, au fost luate primele 3 minute de PHV.

d) Apnee voluntară și perioadă de recuperare după apnee voluntară (PAV), 3 minute și mai mult până la refacerea completă a valorilor EtCO₂ la valorile din RR. Pentru calcul, au fost luate primele 3 minute ale PAV.

e) Perioada de stres anticipativ psihoemoțional (SA), 3 minute, în timpul căreia subiectul așteaptă un șoc electric de joasă intensitate.

Toate datele respiratorii au fost stocate pe un laptop. Temperatura camerei a fost menținută la $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Nivelul de anxietate al fiecărui subiect a fost determinat folosind inventarul de anxietate de stare-trăsătură (STAI) [11]. Instrumentul cuprinde două scale, una pentru măsurarea nivelului de anxietate de trăsătură (personală) și una pentru măsurarea nivelului de anxietate de stare. Fiecare scară are 20 de enunțuri, iar nivelurile de anxietate pentru subiecți sunt indicate de scorul de la 20 la 80. Scorul de anxietate de trăsătură evaluează modul în care oamenii se simt în general, în timp ce scorul de anxietate de stare evaluează modul în care oamenii se simt „chiar acum” în diferite situații. Scorul anxietății de trăsătură este în general mai stabil, în timp ce scorul anxietății de stare se modifică în funcție de situație. Scorurile mai mari de 44 indică anxietate ridicată, iar scorurile mai mici de 43 reflectă anxietatea normală sau scăzută la femei (la femei scorurile sunt în general mai mari). Scorurile mai mari de 41 indică anxietate ridicată, iar scorurile mai mici de 40 reflectă anxietatea normală sau scăzută la bărbați [12]. În acest studiu, subiecților li sa solicitat să își evalueze nivelul de anxietate folosind STAI înainte de începerea înregistrărilor fiziologice.

Toate analizele statistice au fost efectuate cu SPSS 10.0. Toți parametrii respiratori au fost comparați folosind testul t.

Rezultate și discuții.

Anxietatea este unul din principalele simptome ale tulburării de panică, astfel cercetarea nivelului de anxietate deține un rol primordial în orice studiu a tulburărilor de panică. Valorile anxietății de stare și personale sunt indicate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Nivelurile anxietății de stare și personală la pacienți cu tulburare de panică și la sănătoși.

	Anxietate personală	Anxietate de stare
Pacienți	51,76±3,22 *	47,03±3,62*
Sănătoși	36,47±2,91	33,35±2,59

Notă. * indică diferența statistică, $p \leq 0,05$

Volumul curent (*Fig. 1*) în respirație de repaus a avut valori mai mari în lotul de pacienți (0,62 l contra 0,53 l). Această diferență s-a păstrat și în timpul perioadei de recuperare după hiper-ventilație (0,73 l contra 0,61 l) și în timpul perioadei cu stres anticipativ (0,69 l contra 0,57 l). În perioada de hiper-ventilație volumul curent a fost mai mare în lotul de sănătoși (2,45 l contra 2,18 l), ceea ce denotă că subiecții sănătoși au o capacitate mai mare de a produce un efort respirator.

Timpul de inspirație (*Fig. 2*) nu a arătat diferență între loturi nici în repaus (2,23 s la sănătoși contra 2,21 s la pacienți), nici în hiper-ventilație (4,91 s la sănătoși contra 4,82 s la pacienți), nici în perioada de recuperare după hiper-ventilație (2,18 s contra 2,21 s respectiv). Doar în perioada de recuperare după apnee voluntară timpul de inspirație este mai scurt la pacienți (2,01 s contra 2,21 s la sănătoși), pe când în proba cu stresul anticipativ din nou nu se atestă diferență statistică (2,25 s la sănătoși și 2,17 s la pacienți).

Timpul total al ciclului respirator (durata ciclului respirator, *Fig. 3*) s-a manifestat mai variabil decât timpul inspirației. Astfel, chiar și în timpul perioadei de repaus timpul total este mai scurt la pacienți (4,41 s contra 5,52 s la sănătoși), dar se egalează în perioada de hiper-ventilație (fiindcă e dirijată), ca din nou să fie mai scurtă în perioada de recuperare după hiper-ventilație (5,12 s la pacienți contra 7,62 s la sănătoși) și în perioada de stres anticipativ (4,13 s la pacienți și 5,42 s la sănătoși).

Rata inspirației (*Fig. 4*) se manifestă în mod opus timpului total al respirației. Astfel, rata inspirației este mai mică la sănătoși în perioada de repaus (0,37 contra 0,49 la pacienți), în perioada de restabilire după hiper-ventilație (0,29 contra 0,42 la pacienți) și în perioada de stres anticipativ (0,42 contra 0,53 respectiv).

Drive-ul inspirator (*Fig. 5*) se comportă la fel ca și volumul curent. În perioada de repaus este mai mare la pacienți (0,29 l/s contra 0,26 l/s la sănătoși), iar în perioada de hiperventilație din contra este mai mare la sănătoși (0,49 l/s contra 0,45 l/s la pacienți). În timpul recuperării după hiperventilație drive-ul se egalează, ca în următoarele probe din nou să prevaleze în lotul de pacienți (0,36 l/s contra 0,28 l/s în PAV și 0,32 l/s contra 0,26 l/s în SA).

Minut-volumul respirator este unicul parametru care diferă în toate cele 5 probe de înregistrare. Astfel, în proba de repaus este mai mare în lotul de pa-

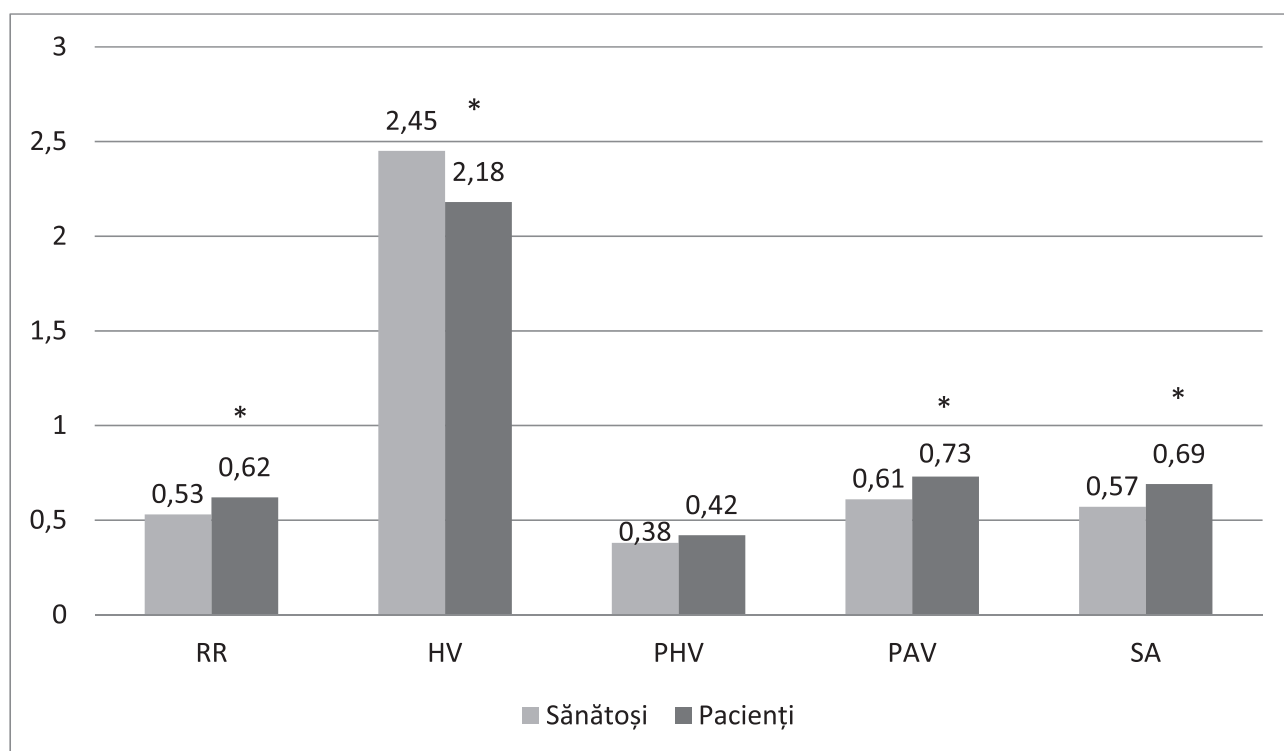


Figura 1. Volumul curent (l) la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

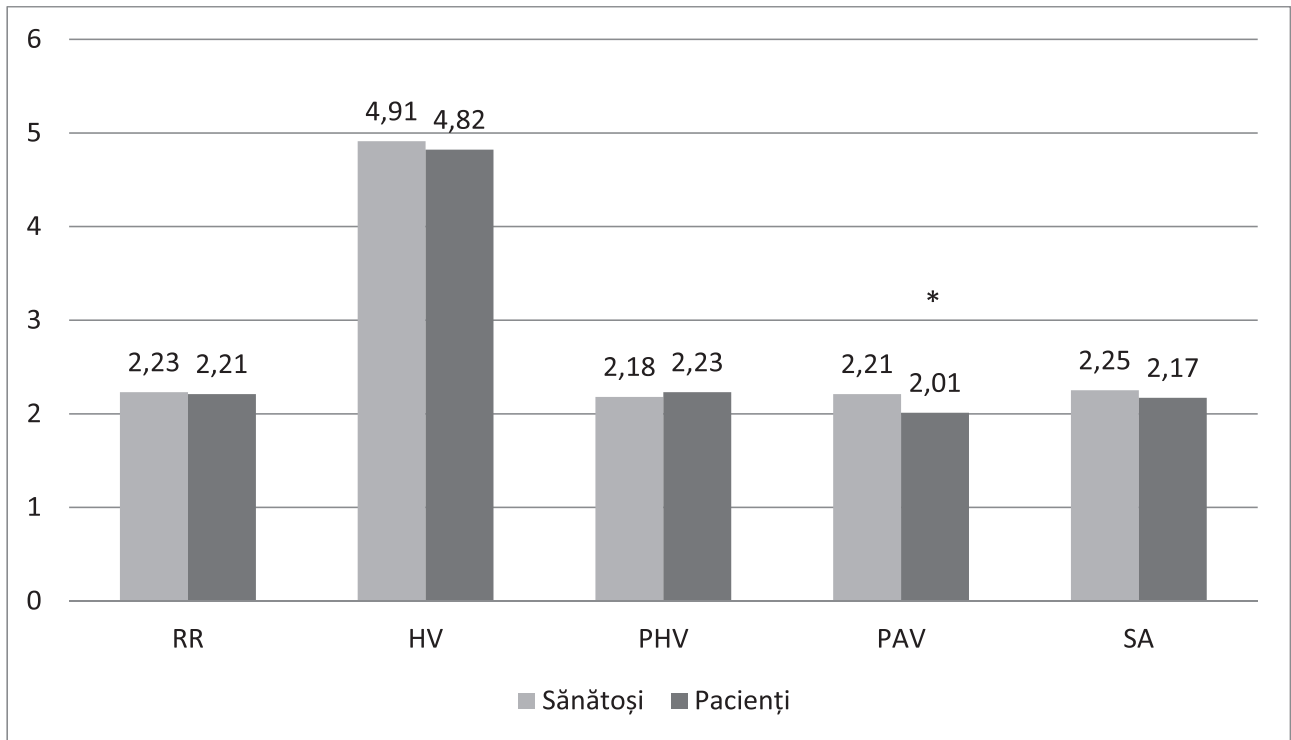


Figura 2. Timpul de inspirație (s) la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

cienți (8,92 l/min față de 6,45 l/min la sănătoși), iar în proba cu hiper-ventilație deja în lotul de sănătoși (24,51 l/min față de 21,92 l/min la pacienți). În restul probelor MVR are valoarea mai mare în lotul de pacienți (4,92 l/min contra 3,01 l/min în PHV, 10,63 l/min contra 8,41 l/min în PAV, și 10,02 l/min contra 6,31 l/min în SA)

Rezultatele au demonstrat că pacienții prezintă diferențe statistice de volum și timp chiar și în timpul respirației obișnuite, și aceste diferențe se accentuează oricând pacientul este supus unei probe respiratorii. Astfel, pacienții au prezentat o recuperare întârziată după hiper-ventilație, în special în parametrii de volum, o recuperare foarte întârziată după apnee

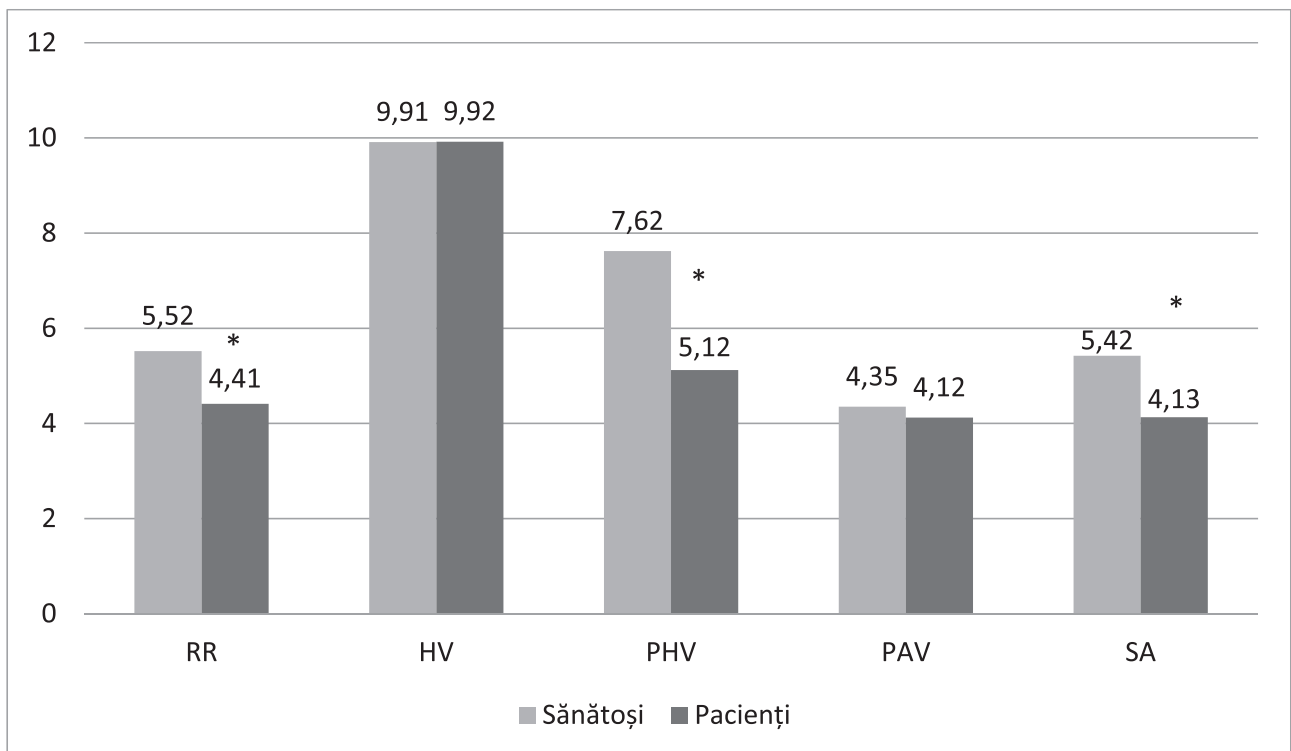


Figura 3. Durata ciclului respirator (s) la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

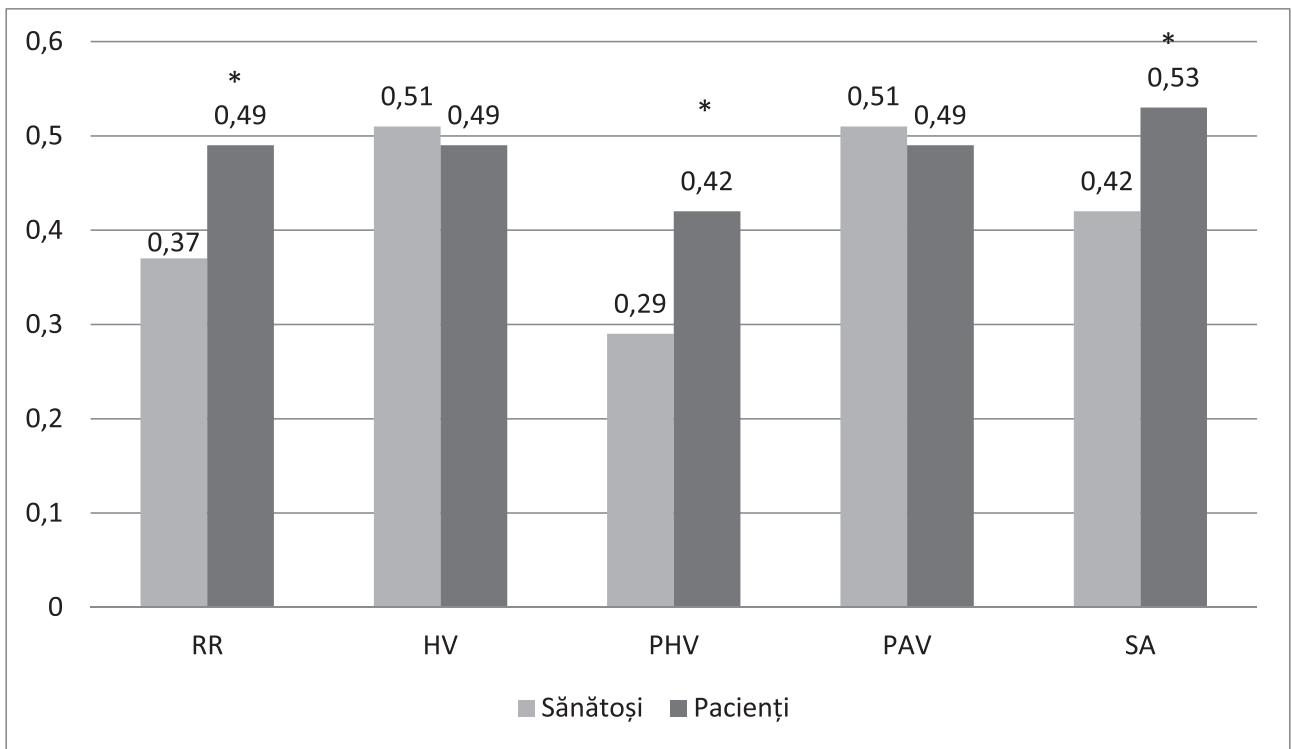


Figura 4. Rata inspirației la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

voluntară (atât parametrii de volum, cât și de timp nu au reușit să se întoarcă la valorile inițiale), și un răspuns exagerat la proba cu stres psihoemoțional.

Rezultatele obținute în acest studiu sunt comparabile cu datele din literatură. Referitor la parametrii pattern-ului respirator înregistrați în stare de repaus la

pacienții cu dereglări de panică asociate cu respirație disfuncțională s-a observat creșterea minut-volumului respirator, scăderea PCO_2 în aerul expirat, variabilitatea crescută a respirației [13, 14, 15]. În alt studiu se menționează sensibilitatea înaltă a pacienților cu tulburări de panică asociate cu hiper-ventilație la

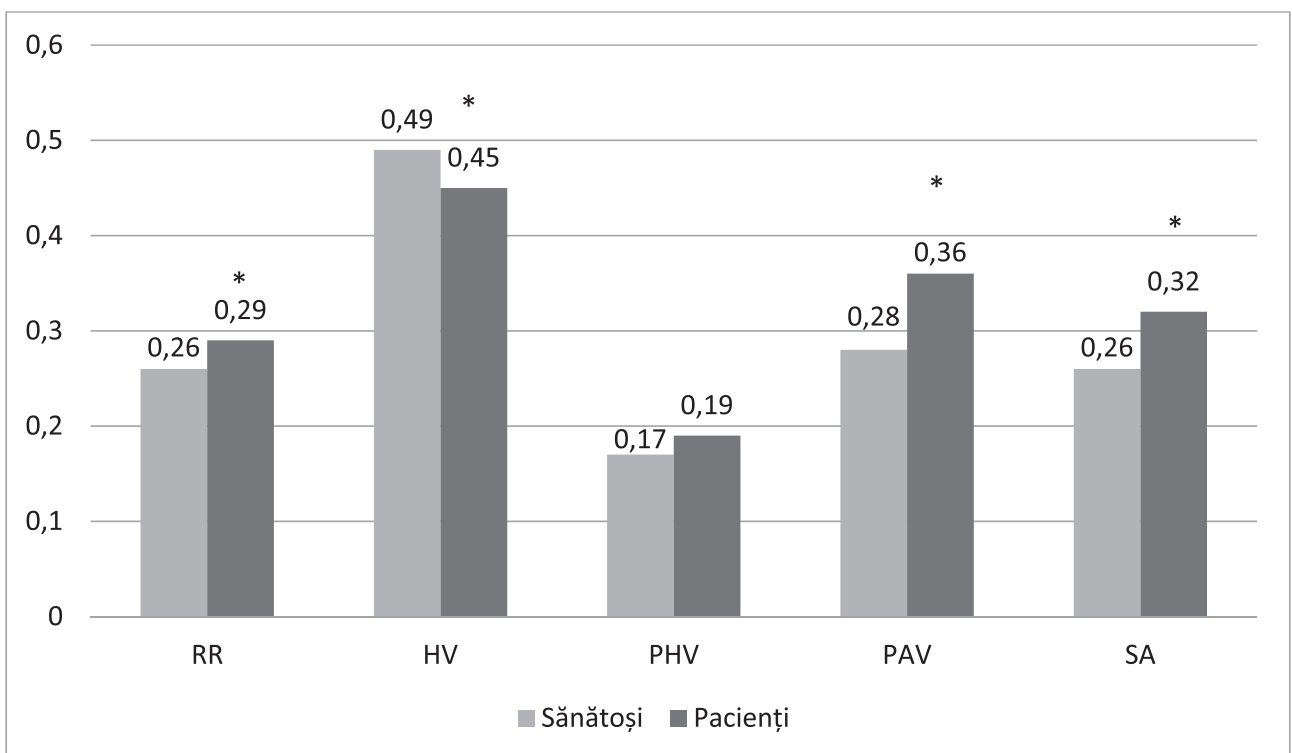


Figura 5. Drive-ul respirator (l/s) la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

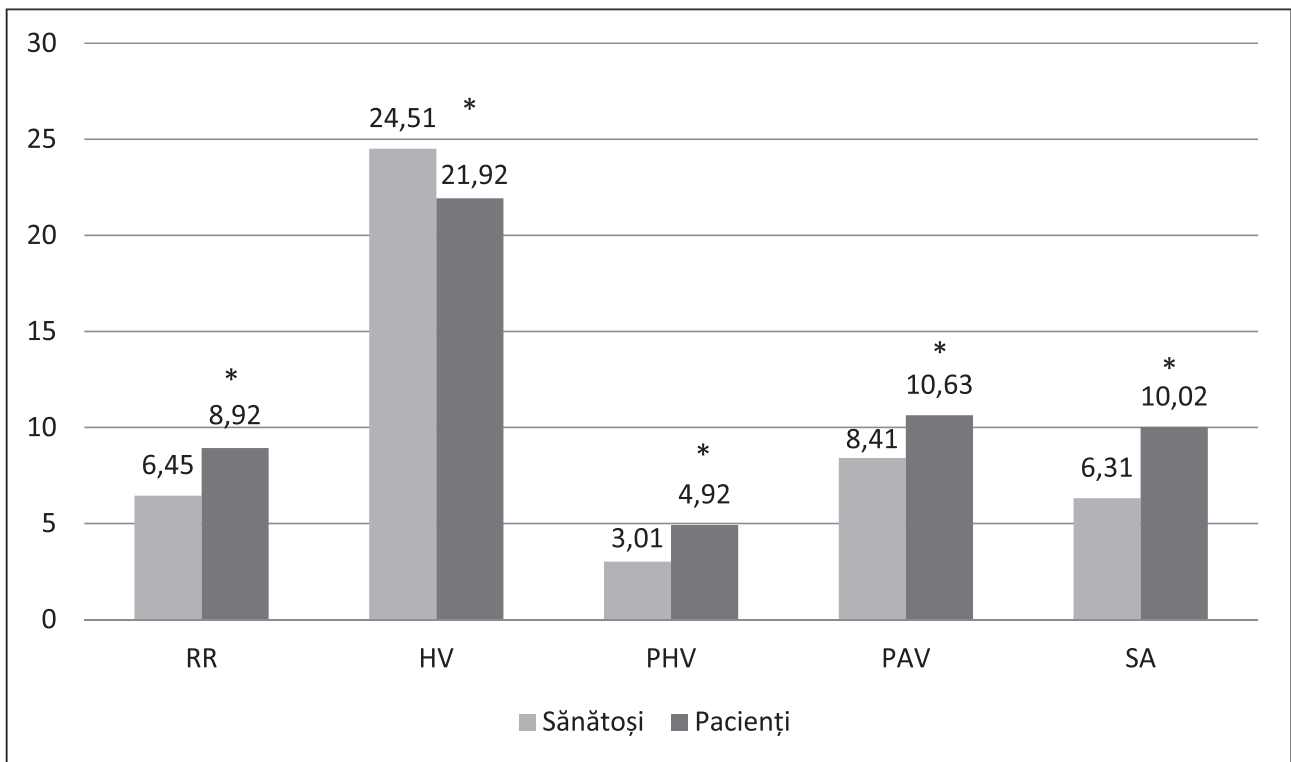


Figura 6. Minut-volumul respirator (l/min) la pacienți și subiecții sănătoși în toate probele funcționale.

probele de laborator de provocare cum ar fi testul cu apnee voluntară, hiper-ventilația și testul cu hipoxie [9]. O creștere a minut-ventilației, frecvenței respiratorii și a volumului respirator curent la pacienții cu atacuri de panică asociate cu respirația disfuncțională relatează și studiul Niccolai et al. [10].

Din fiziologia experimentală și clinică se cunoaște sensibilitatea și specificitatea mai mare a probelor dinamice cu înregistrarea recuperării (revenirii la inițial) după o provocare fiziologică – în cazul nostru hiper-ventilație voluntară. Proba cu hiper-ventilație și recuperare a fost folosită la pacienții cu dereglări de panică cu respirație disfuncțională de către N. Tunnell et al. [1]. Autorii menționează o recuperare întârziată a unor parametri respiratorii după hiper-ventilație – fenomen caracteristic pentru acest contingent de pacienți.

Rezultatele actualului studiu pe de o parte au confirmat datele obținute în cercetările menționate în literatură, iar pe altă parte au completat și dezvoltat substanțial metoda aprecierii dereglărilor respiratorii la pacienții cu dereglări de panică asociate cu respirație disfuncțională. Înregistrarea și analiza modificărilor pattern-ului respirator în dinamica probei cu hiper-ventilație și proceselor de recuperare post-hiperventilatorie, precum și folosirea probelor cu apnee voluntară și stres anticipativ au demonstrat eficacitatea și sensibilitatea sa în diagnosticul specific la pacienții cu dereglări de panică asociate cu respirație disfuncțională.

Bibliografie

1. Tunnell N., Ritz T., Wilhelm F.H., et al. *Habituation or normalization through treatment? Experiential and respiratory recovery from voluntary hyperventilation in treated versus untreated patients with panic disorder*, Behavior Therapy, 2020; in press <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.03.003>
2. Meuret, A. E., Ritz, T. *Hyperventilation in panic disorder and asthma: Empirical evidence and clinical strategies*. International Journal Of Psychophysiology, 2010; 78(1):68-79. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.05.006
3. Nardi, A., Freire, R., Zin, W. *Panic disorder and control of breathing*. Respiratory Physiology and Neurobiology, 2009; 167(1):133-43. doi: 10.1016/j.resp.2008.07.011
4. Grassi, M., Caldirola, D., Vanni, G., Guerriero, G., Piccinni, M., Valchera, A., Perna, G. *Baseline respiratory parameters in panic disorder: A meta-analysis*. Journal Of Affective Disorders, 2013; 146(2):158-173. doi:10.1016/j.jad.2012.08.034
5. Meuret, A. E., Ritz, T., Wilhelm, F. H., Roth, W. T. *Voluntary hyperventilation in the treatment of panic disorder - functions of hyperventilation, their implications for breathing training, and recommendations for standardization*. Clinical Psychology Review, 2005; 25(3):285-306. doi:10.1016/j.cpr.2005.01.002
6. Meuret, A. E., White, K. S., Ritz, T., Roth, W. T., Hofmann, S. G., Brown, T. A. *Panic attack symptom dimensions and their relationship to illness characteristics in panic disorder*. Journal Of Psychiatric Research, 2006; 40(6):520-527. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.09.006

7. Caldirola, D., Perna, G. *Toward a personalized therapy for panic disorder: preliminary considerations from a work in progress*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019; 15:1957–1970.
8. Tobin M.J. *Breathing pattern analysis*. *Intensive Care Med*, 1992; 18:193-201
9. Freire R.C., Perna G., Nardi A.E. *Panic disorder respiratory subtype: psychopathology, laboratory challenge tests, and response to treatment*. *Harv Rev Psychiatry*. 2010; 18(4):220–229. doi:10.3109/10673229.2010.493744
10. Niccolai V., van Duinen M.A., Griez E.J. *Respiratory patterns in panic disorder reviewed: a focus on biological challenge tests*. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 120(3):167–177. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01408.x
11. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press; 1983. 75 p.
12. Kato A, Takahashi K, Homma I. *Relationships between trait and respiratory parameters during quiet breathing in normal subjects*. *J Physiol Sci*. 2018; 68(4):369-376. doi: 10.1007/s12576-017-0539-7.
13. Grassi M., Caldirola D., Di Chiaro N.V, et al. *Are respiratory abnormalities specific for panic disorder? A meta-analysis*. *Neuropsychobiology*. 2014; 70(1):52–60. doi:10.1159/000364830
14. Burkhardt S.C., Wilhelm F.H., Meuret A.E., Blechert J., Roth W.T. *Temporal stability and coherence of anxiety, dyspnea, and physiological variables in panic disorder*. *Biol Psychol*. 2010; 85(2):226–232. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.07.005
15. Yamada T., Inoue A., Mafune K., Hiro H., Nagata S. *Recovery of percent vital capacity by breathing training in patients with panic disorder and impaired diaphragmatic breathing*. *Behav Modif*. 2017; 41(5):665–682. doi:10.1177/0145445517711436

EFECTELE TRATAMENTULUI CURIHHEXIFENIDILASUPRAFUNCȚIEI COGNITIVE LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON: ARTICOL DE SINTEZĂ

¹Lilian POPIL, ²Olga GAVRILIUC, ²Lilia ROTARU, ¹Mihail GAVRILIUC

¹Catedra Neurologie,

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

²Laboratorul științific de neurologie funcțională,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Deși încă nu există medicamente pentru tratamentul definitiv al bolii Parkinson, sunt disponibile o serie de grupuri medicamentoase pentru tratamentul simptomatic al patologiei date. Unele dintre cele mai vechi utilizate sunt anticolinerģicele, cel popular fiind Trihexifenidilul, care posedă un efect colinolitic central utilizat pentru ameliorarea simptomelor motorii, în special a tremorului. Studiile recente evidențiază că în boala Parkinson, în afară de degenerarea neuronilor dopaminergici, are loc degenerarea sistemelor neuronale colinergice, serotonergice, noradrenergice și glutamaterģice. Acetilcolina este un neurotransmițător major în creier și deficitul colinergic apar în timpul progresiei bolii Alzheimer, ceea ce duce la o disfuncție cognitivă majoră. În boala Parkinson, un anumit grad de afectare cognitivă asociată cu deficitul colinergic este prezent încă din primele stadii ale bolii, iar după 10 ani de urmărire aproximativ 60% dintre pacienți sunt diagnosticați cu demență. Respectiv, utilizarea medicamentelor anticolinergice în boala Parkinson rămâne o temă de discuție controversată. Deși este eficient pentru anumite simptome, acesta poate cauza reacții adverse cauzate de inhibarea sistemului colinergic, în special tulburări cognitive demență și agravarea tulburărilor de mers și echilibru, dar și un risc relativ necunoscut, riscul de dependență de lungă durată la preparat.

Cuvinte-cheie: Boala Parkinson, trihexifenidil, sistem colinergic, tulburări cognitive.

Summary. *Effects of trihexyphenidil treatment on cognitive function in patients with Parkinson's disease: review article.*

Although there are still no drugs for the definitive treatment of Parkinson's disease, a number of drug groups are available for the symptomatic treatment of the given pathology. Some of the oldest used are anticholinergics, the most popular being Trihexyphenidil, which has a central cholinolytic effect used to relieve motor symptoms, especially tremor. Recent studies show that in Parkinson's disease, in addition to the degeneration of dopaminergic neurons, there is the degeneration of cholinergic, serotonergic, nor-adrenergic and glutamaterģic neural systems. Acetylcholine is a major neurotransmitter in the brain and cholinergic deficits occur during the progression of Alzheimer's disease, leading to major cognitive dysfunction. In Parkinson's disease, a certain degree of cognitive impairment associated with cholinergic defi-

ciency is present from the early stages of the disease and after 10 years of follow-up approximately 60% of patients were diagnosed with dementia. Respectively, the use of anticholinergic drugs in Parkinson's disease remains a matter of debate. Although it is effective for certain symptoms, it can cause side effects caused by inhibition of the cholinergic system, especially cognitive impairment and dementia, but also a relatively unknown risk, the risk of long-term drug dependence.

Key-words: Parkinson's disease, trihexyphenidyl, cholinergic system, cognitive impairment.

Резюме. Влияние лечения тригексифенидом на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона: обзорная статья.

Хотя до сих пор нет лекарств для окончательного лечения болезни Паркинсона, существует ряд групп лекарств для симптоматического лечения данной патологии. Некоторые из старейших используемых - холинолитики, наиболее популярным из которых является тригексифенидил, обладающий центральным холинолитическим действием, используемый для облегчения двигательных симптомов, особенно тремора. Недавние исследования показывают, что при болезни Паркинсона, помимо дегенерации дофаминергических нейронов, наблюдается дегенерация холинергической, серотонинергической, нора-дренажной и глутаматергической нейронных систем. Ацетилхолин является основным нейромедиатором в головном мозге, и холинергический дефицит возникает во время прогрессирования болезни Альцгеймера, что приводит к серьезной когнитивной дисфункции. При болезни Паркинсона определенная степень когнитивных нарушений, связанных с холинергической недостаточностью, присутствует на ранних стадиях болезни, и после 10 лет наблюдения примерно у 60% пациентов диагностируется деменция. Соответственно, применение антихолинергических препаратов при болезни Паркинсона остается спорной темой обсуждения. Хотя он эффективен при определенных симптомах, он может вызывать побочные эффекты, вызванные угнетением холинергической системы, особенно когнитивные нарушения и деменцию, но также относительно неизвестный риск, риск долгосрочной зависимости от препарата.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, тригексифенидил, холинергическая система, когнитивные нарушения.

Introducere

Boala Parkinson reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii neurodegenerative, care se întâlnește în proporție de 0,3% în populația generală, având o tendință de creștere exponențială cu vârsta: 1,5% în populația cu vârstă după 65 de ani și 3,5% în populația cu vârstă după 85 de ani [1]. Simptomele sale clinice principale sunt bradikinezia, rigiditatea și tremorul. De asemenea, pacienții prezintă frecvent simptome non-motorii, precum tulburări cognitive, tulburări de dispoziție și de somn, anosmie, disautonomie, halucinații și altele.

Degenerarea progresivă a neuronilor dopaminergici în substanța nigra pars compacta este cunoscută a fi caracteristica neuropatologică majoră a bolii Parkinson. Administrarea medicamentelor de substituție dopaminergică, în special a levodopei, la pacienții parkinsonieni este considerată cel mai eficient tratament simptomatic în ultimii 50 de ani. Totuși, există multe caracteristici ale bolii care nu răspund la levodopa, cum ar fi simptomele axiale, deficiența cognitivă sau demența, ceea ce indică implicarea altor sisteme de neuro-transmițător; în acest context, dovezi recente sugerează că degenerarea neuronilor adrenergici, serotoninergici, glutamatergici și colinergici, de asemenea joacă un rol important [2]

Un rol important în fiziopatologia și mecanismele biocelulare a bolii Parkinson revine deficitului colinergic care devine evident mai târziu în cursul bolii decât deficitul dopaminergic. Neuronii colinergici,

care sunt distribuiți difuz în tot parenchimul cerebral, joacă un rol important în numeroase procese cerebrale, inclusiv funcțiile cognitive. Receptori M1 se găsesc nu doar pe membrana neuronilor dar și pe membranele celulelor microgliale. Blocarea receptorilor de tip M1 s-a dovedit a fi responsabilă de inducerea neuroinflamației ca urmare a trecerii în fenotipul proinflamator al microgliei. Astfel, regiunile creierului în care se găsesc receptori M1 în abundență sunt predispușe la neuroinflamație și inițierea unui proces neurodegenerativ datorită activării microgliei.

Un studiu care a investigat prin imagistică funcționa căile colinergice și dopaminergice a demonstrat că pacienții cu boala Parkinson care nu aveau demență, prezentau o disfuncție colinergică moderată, iar subiecții cu demență asociată bolii Parkinson prezentau un deficit colinergic sever în diferite regiuni corticale. Aproximativ 36% de pacienți prezintă demență la 4 ani de urmărire, și 83% la 20 de ani de urmărire, care se presupune a fi datorată deficitului colinergic. Astfel apare o problemă relevantă, pacienții cu boala Parkinson au deficit colinergic iar medicii administrează trihexifenidil (THP) pentru tratamentul simptomelor motorii care și mai mult ar putea agrava acest deficit.

THP este înregistrat în Republica Moldova sub denumirea comercială de Ciclodol și reprezintă un colino-blocant cu acțiune centrală selectiv pe receptorii muscarinici de tip M1 la nivelul ganglionilor bazali ceea ce duce la scăderea excitabilității putamenului și nucleului caudat ca urmare a deficitului de

dopamină din substanța neagră care modulează gradul de excitabilitate a acestor structuri [3]. Respectiv are loc o creștere progresivă a descărcărilor de impulsuri nervoase în aria motorie principală, mecanism considerat responsabil pentru declanșarea tremorului. Cu toate acestea, receptori muscarinici M1 se găsesc nu doar la nivelul ganglionilor bazali dar și la nivelul cortexului prefrontal, amigdală și hipocamp, iar administrarea THP induce un deficit colinergic și la nivelul acestor structuri care sînt răspunzătoare de o serie de funcții cerebrale superioare, inclusiv și funcțiile cognitive. În afară de acesta există studii care raportează abuz medicamentos cu dependență de lungă durată cauzată de administrarea orală a trihexifenidilului [4]. Din propria experiență putem confirma că pacienții care administrează THP o perioadă de lungă durată, la intenția de anulare a acestuia, prezintă simptome de sevraj. În țările dezvoltate, acest preparat este administrat foarte rar, și doar pentru pacienții tineri, fără deficit cognitiv, la care simptomul principal este tremorul levodopa-neresponsiv [5]. La noi în țară, și în alte câteva țări post-sovietice și africane, acest preparat este utilizat pe scară largă, în primul rând pentru că este unul dintre 2 preparate anti-parkinsoniene asigurate de stat. În acest articol ne propunem studierea minuțioasă a literaturii cu privire la efectele tratamentului cu THP asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson, în încercarea de a determina relația risc-beneficiu pentru utilizarea acestuia.

Materiale și metode

Am realizat o sinteză de literatură pentru cercetarea și evaluarea efectului utilizării THP asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson. Următoarele cuvinte au fost utilizate pentru căutarea surselor electronice: *cholinergic system, Parkinson's disease, anticholinergic, trihexiphenidil, cognitive impairment, dementia* în motoare de căutare precum PubMed, Medline și Google Scholar. De asemenea, a fost studiate ghidurile și protocoale naționale și internaționale referitoare la tratamentul BP.

Rezultate și discuții

Contribuția neuronilor colinergici în fiziopatologia bolii Parkinson (BP) și de ce se utilizează anticolinergicele în BP. Importanța majoră a neuronilor dopaminergici în BP a fost stabilită încă în secolul XX, când printr-o serie de cercetări experimentale a fost stabilită o depleție majoră a neuronilor dopaminergici în corpul striat. Astfel terapia de substituție cu levodopa ulterior a fost introdusă pentru tratarea simptomelor BP. Cu toate acestea, tratamentul cu agenți anticolinergici a fost utilizat încă din secolul XIX. Deși avea eficacitate scăzută, Beladona a fost

mult timp prescrisă ca singurul tratament simptomatic pentru boala Parkinson. Ulterior a fost stabilit că pentru ameliorarea tremorului și a simptomelor motorii a bolii Parkinson sunt necesare 2 căi, sau creșterea extracelulară a nivelului de dopamină sau antagonizarea receptorilor colinergici muscarinici [6]. Aceasta a condus spre ideea unei existențe de balanță dopamino-colinergică care se antagonizează la nivelul corpului striat. Dacă facem referință la sistemul colinergic, putem menționa că neuronii colinergici constituie 1-2% din volumul corpului striat, care sunt grupați formând grupul neuronilor TAN (Tonically Active Neurons) care primesc inervație dopaminergică din substanța neagră cu efect inhibitor. Proiecțiile neuronilor colinergici sunt pe grupul neuronilor PAN (Phasically Active Neurons) care descarcă GABA cu efect inhibitor asupra globului palid, componentă importantă a circuitului ganglionilor bazali care răspunde de mișcare. Respectiv, se observă o relație strânsă între neuronii dopaminergici din substanța neagră și neuronii colinergici din corpul striat (TAN). Astfel aceste 2 grupuri neuronale manifestă un efect antagonist unul față de altul astfel menținând homeostazia circuitelor impulsurilor nervoase pe calea ganglionilor bazali răspunzători de mișcare și tonusul muscular. Respectiv, la administrarea colinoblocantelor are loc scăderea descărcării impulsurilor nervoase spre neuronii PAN. Acest lucru duce la scăderea descărcării GABA care are efect inhibitor asupra globului palid intern și în rezultat scade efectul inhibitor asupra lui. Ulterior globul palid intern devine excitat și descarcă GABA pe neuronii talamusului iar aceasta duce la inhibiția sa care în rezultat nu mai transmite impulsuri în cortex motor determinând ameliorarea tremorului. Astfel administrarea colinoblocantelor inhibă calea directă a ganglionilor bazali și în rezultat avem o ameliorare simptomatică a tremorului [7]. Totuși, această perspectivă clasică a fost contestată recent într-un studiu, care raportează că acești doi neurotransmițători ar putea de asemenea să lucreze în concordanță unul cu celălalt pentru a crea modele de activitate în striat, cu un rol crucial pentru controlul mișcării [8].

Mecanisme presupuse pentru demență în boala Parkinson. Majoritatea pacienților cu BP dezvoltă după o perioadă tulburări cognitive care evoluează spre demență asociată cu mortalitate și morbiditate crescută, astfel că la 10 ani de urmărire aproximativ 60% dintre pacienți sunt diagnosticați cu demență iar la 20 de ani peste 83% [9]. Unul dintre mecanismele principale reprezintă degenerarea difuză a neuronilor colinergici la nivel cortical, inclusiv afectarea sem-

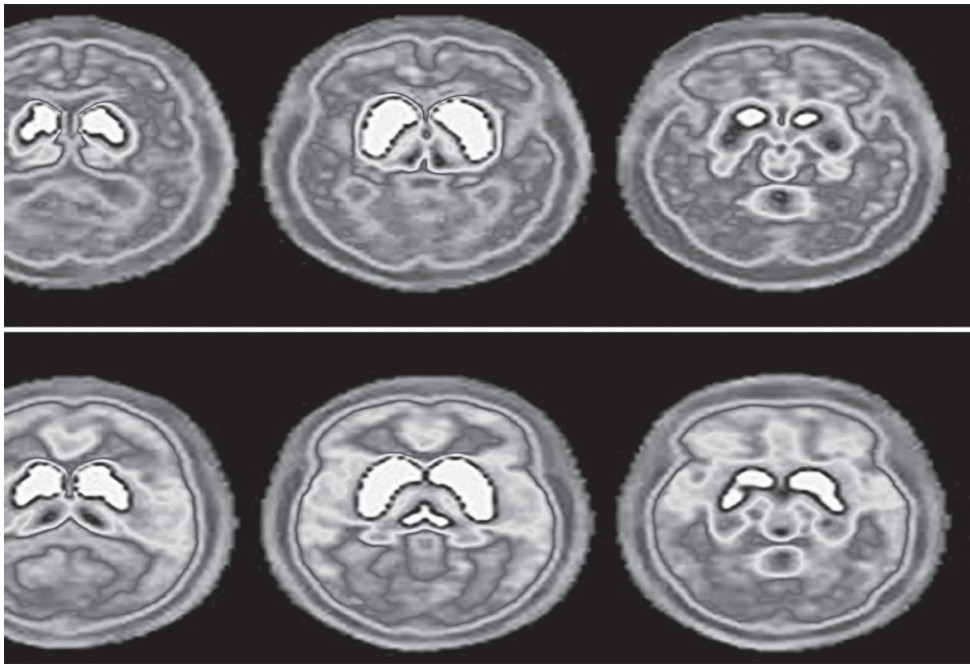


Figura 1. Imagine PET-CT comparativă a distribuției neuronilor colinergici la individ sănătos și pacient care suferă de boala Parkinson.

nificativă a cortexului prefrontal, nucleu pedunculo-pontin și nucleu bazal a lui Meynert.

În figura 1 este reprezentată o imagine PET-CT care arată imagine comparativă a distribuției neuronilor colinergici la individ sănătos și individ care suferă de boala Parkinson. Pentru a efectua astfel de investigație este necesar de a utiliza radiotrasori cu afinitate pentru acetil-colinesterază, un indicator al distribuției și funcționării sistemului colinergic. Pentru aceasta se utilizează $[^{11}\text{C}]$ methyl-4- piperidyl-acetat ($[^{11}\text{C}]$ MP4A). Astfel observăm că densitatea neuronilor colinergici la pacienții cu BP este redusă practic în toate zonele de distribuție. Totuși, trebuie menționat faptul că degenerarea neuronilor colinergici este doar unul dintre mecanismele tulburărilor cognitive. Implicarea în procesul degenerativ a nucleului bazal a lui Meynert (NBM) reprezintă un mecanism nu mai puțin important. Este bine cunoscut că neuronii colinergici din componența NBM au proiecții pe astfel de structuri precum cortex prefrontal (cu funcții importante precum memorie operativă, logica, atenția, planificarea mișcărilor, luarea deciziilor și calculul), amigdală și hipocamp (cu funcții importante în reacții emoționale, comportament, starea de frică, sexualitate, memorie explicită, memorie spațială și focusarea atenției). Deoarece NBM se descarcă în aceste structuri putem cert afirma că NBM este implicat în coordonarea activității cerebrale superioare, funcțiilor instinctuale și coordonarea funcției motorii [10–12].

Reversibilitatea efectului colinoblocant al THP. Într-un studiu 2 grupuri de șobolani injectați

intraperitoneal cu THP (0,3 mg/kg și 1 mg/kg), iar al treilea grup cu soluție salină timp de 6 luni. În decurs de 6 luni au fost folosite testul Morris de navigare pe apă pentru evaluarea evoluției funcțiilor cognitive în dinamică. Ulterior au fost sacrificați și supuși analizelor citogenetice, imunohistochimice și microscopiei cu fluorescență pentru a fi depistate eventuale modificări organice în creierul șobolanilor sub acțiunea THP. ¹Primul test cărora au fost supuși șobolanii a fost testul Morris de navigare pe apă. Acest test constă în plasarea șobolanului într-un bazin circular cu apă, unde este necesar dintr-un anumit punct de pornire să găsească o platformă de salvare localizată în bazinul circular. În cadrul acestui test există posibilitatea de a măsura mulți parametri, inclusiv timpul, viteza de înot, traiectoria de mișcare și distanța total parcursă. De asemenea poate fi utilizată metoda prin care de fiecare dată platforma de salvare este deplasată, ceea ce poate ajuta la evaluarea flexibilității cognitive. S-a observat că cu cât doza THP administrată este mai mare cu atât latența de găsire a platformei de salvare este mai mare. Cu toate acestea începând cu luna a 4-a rezultatele erau similare. Din aceste considerente pot fi făcute 2 concluzii: sau efectul THP este reversibil sau THP accelerează apariția declinului cognitiv care în mod normal apare odată cu înaintarea în vârstă. ¹De asemenea la microscopia fluorescență au fost depistate la nivelul cortexului prefrontal focare de activare microglială de tip M1 și prezența celulelor imune tip CD68 ceea ce relevă un proces inflamator, presupus sub acțiunea THP. Activarea celulelor

microgliale joacă un rol important în homeostazia țesutului nervos, având funcția de fagocitoză a microorganismelor, resturilor de celule neuronale, eliminarea sinapselor nefuncționale și remodelare mielinică. Odată activate aceste celule pot declanșa neuroinflamație și în rezultat duce la procese de necroză și apoptoză celulară care vizează atât neuronii cât și celulele gliale implicate în focar. Activarea microglii tip CD68 este un indicator specific de prezență a fagocitozei în țesuturile nervoase. Receptorul CD68 are rolul de promovare a fagocitozei și eliminării resturilor celulare din țesut prin activarea și recrutarea macrofagilor din patul vascular. Aceste procese probabil ar fi o explicație a pierderii de celule neuronale în cortexul prefrontal și hipocamp ceea ce duce la diminuarea funcțiilor structurilor date și afectarea proceselor cerebrale superioare. În afară de aceasta, analiza citogenetică a arătat un nivel crescut de expresie a genei Complexului Major de Histocompatibilitate clasa I (MHC clasa I) în microglia localizată la nivel cortical și hipocamp al șobolanilor cărora au fost administrați THP. MHC clasa I care are o presupusă relaționare cu patogenia bolii Alzheimer. Aceasta reprezintă o genă care are funcția de a expresa receptori specifici de recunoaștere a celulei de către limfocitele T citotoxice pentru a fi supuse apoptozei în caz că celula a fost lezată, infectată, afectată de o substanță toxică sau medicament. Odată expresat receptorul MHC pe membrana celulară, limfocitul T-citotoxic recunoaște celula, se atașează de receptorul dat prin receptorul TCR (T-citotoxic receptor) și eliberează în celulă factori proapoptotici (perforine, granzime) care duc la moartea programată a celulei. Analizând acest fapt putem exprima că există o dovadă în plus că THP la șobolani induce procese de neuroinflamație și neurodegenerare, pierdere progresivă de celule cu afectarea organică a creierului și în rezultat afectarea funcțională [13].

În cadrul altui studiu comparativ, efectele THP au fost comparate cu alte medicamente anticolinergice precum propiverina utilizat în tratamentul patologiilor vezicii urinare (vezica suprareactivă) dar care are efecte anticolinergice mult mai reduse la nivel central, s-a observat diferențe semnificative în schimbările morfologice și funcționale survenite la nivelul creierului șobolanilor. În cadrul experimentului a fost supusă analizei taupatia care se dezvoltă în urma efectului anticolinergic central al medicamentelor fiind un alt indicator al prezenței unui proces neurodegenerativ asociat cu boala Alzheimer și demența. Trei grupuri de șobolani au fost supuși în decurs de 10 luni la tratamente cu THP, propiverina (PP) și soluție salină. Ulterior fiind supuși sacrificării, au fost observate diferențe semnificative între cele trei grupuri:

proporția neuronilor *tau*-pozitivi este ușor crescută la șoarecii tratați cu PP, semnificativ crescută la șoarecii tratați cu THP și practic neidentificabilă în cazul secțiunilor la șoarecii tratați cu soluție salină, fiind un indicator al prezenței unui proces degenerativ. Deoarece un număr mai mare de neuroni au fost pozitivi în cazul administrării de THP și PP, a apărut interesul pentru o analiză a proporției de proteina *tau*-solubilă și insolubilă. Menționăm ca solubilitatea *tau* este dependentă de gradul de fosforilare. *Tau*-fosforilată este insolubilă, astfel clearance-ul proteinei din celulă nu poate fi realizat, determinând acumularea sa. Gradul solubilității comparativ la cele trei grupuri a fost diferit, respectând următoarea ordine nTC>PP>TP. În particular observăm la analiza Western-Blot o bandă care a fost intens fosforilată și în rezultat căpătând afinitate pentru AT8, care este mult mai evidentă la șoarecii tratați cu THP și parțial la cei tratați cu PP.³

Folosind tehnica Western-Blot există posibilitate de apreciere a activității anumitor proteine specifice implicate în taupatia THP indusă, dar și activitatea kinazelor implicate în fosforilarea proteinei *tau* (**GSK3β, CDK5 și MAPKs**):

a. GSK3β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) reprezintă o proteină specifică care acționează în calitate de reglator negativ al homeostaziei glucozei în celulele nervoase, prin fosforilarea și inactivarea glicogen sintazei. Este implicat în metabolismul energetic, neuroinflamație, activarea apoptozei neuronale. Disfuncția acestei proteine este asociată cu boala Alzheimer și BP.

b. CDK5 (Cyclin Dependent Kinase 5) reprezintă o proteină care are funcția de fosforilare a proteinelor care sînt implicate în organizarea citoscheletului, exocitoză, endocitoză, plasticitate neuronală și sinaptogeneză. De asemenea este implicată în fosforilarea și taupatia asociată bolii Alzheimer.

c. MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases) familie de proteine multifuncționale care sunt implicate în procese de transmisie interneuronală, metabolismul celular, și apoptoză. Activarea acestor proteine este strâns asociată cu activarea genelor p53, NF-Kβ, JNK care determină atât apoptoza cât și activarea microglială implicată în neurodegenerare.⁴

Respectiv formele activate de CDK5 și MAPKs sunt crescute și forma inactivă de GSK3β este scăzută în celulele creierului șoarecilor tratați cu THP, astfel putem concluziona că THP activează *tau*-kinazele în celulele creierului șoarecilor, care determină atât apoptoza cât și activarea microglială implicată în neurodegenerare [14].

Există foarte puține studii clinice care abordează tema reversibilității funcțiilor cognitive la pacienți cu administrare cronică de THP. Un studiu de caz vechi dar impresionant, a unui pacient care a utilizat 23 de

ani THP pentru parkinsonism (de la 18 până la 54 de ani), doza fiind crescută gradual pe parcursul anilor, ajungând până la 20 mg/zi, care prezenta deficit cognitiv semnificativ, a arătat restabilirea aproape completă a funcțiilor cognitive la stoparea administrării acestuia. Totuși nu există studii mai mari și cu pacienți mai vârstnici.

Contribuția colinergică la alte simptome, precum mersul, echilibrul și căderile în BP. Unul dintre semnele specifice a pacienților parkinsonieni reprezintă tulburările de mers și echilibru. Unul dintre mecanismele presupuse ale acestor manifestări a fost strâns corelată cu deficitul colinergic, mecanism presupus datorită îmbunătățirii stării mersului și a echilibrului la administrarea de rivastigmină. Astfel, răspunsul pozitiv la rivastigmină sugerează importanța sistemului colinergic în fiziopatologia tulburărilor de mers. De asemenea a fost demonstrat că mersul este controlat de circuite complexe la nivel de cortex pre-frontal și nucleele bazale frontale, zone sever afectate de deficit colinergic. Astfel a fost demonstrat că mersul și echilibrul necesită a fi coordonate cu ajutorul funcției cognitive în special atenția, care la rândul său este afectată de deficitul colinergic la nivelul cortexului pre-frontal și nucleele bazale frontale. Un alt presupus mecanism este afectarea nucleului pedunculo-pontin care reprezintă un important centru de conexiune între cortex și cerebel astfel avînd un rol semnificativ în coordonarea intenției de mișcare în raport cu poziția corpului în spațiu [15]. Astfel, putem intui că tulburările de mers și echilibru ar putea fi intensificate de utilizarea THP.

Dependența și abuzul de THP. THP este cunoscut drept un medicament care cauzează dependență și abuz medicamentos. Acestea sînt datorate efectului hipnotic, anxiolitic, euforic și halucinogen. De asemenea pentru THP este caracteristic efectul rebound manifestat prin anxietate, tahicardie, hipotensiune ortostatică. Astfel acest medicament cauzează atît dependență psihologică cît și dependență fizică. Recent în Franța a fost realizat un studiu în cadrul Centrului de prevenție și tratament al adicției (noiembrie 2016) în care au fost incluși 69 de participanți (67 de bărbați și 2 femei) cu vârsta medie de 36 de ani, toți 69 de pacienți sufereau de dependență de THP dintre care 4 sufereau de patologii psihiatrice, iar majoritatea sufereau de co-adicție cu alte substanțe printre care tutun, benzodiazepne, alcool și canabis. Doza medie de consum pe zi a fost stabilită de 15 mg pe zi (de câteva ori mai mare decît doza maxim admisibilă pe zi). Cauzele de consum adictiv au fost divizate în 4 categorii majore: sedare, anxioliză, psiho-stimulare și potențarea efectului altor substanțe. De asemenea majoritatea pacienților sufereau de probleme sociale

(șomaj, singurătate, deces a unei persoane apropiate). Astfel a fost realizat profilul unei persoane care suferă de adicție la THP care este un pacient tânăr, cu istoric de abuz de substanțe și integrare slabă în societate [4].

Concluzii

Observațiile clinice anterioare cu utilizarea medicamentelor anticolinergice, care au fost primul tratament simptomatic al pacienților cu BP înainte de descoperirea levodopei, au dus la ipoteza că atît sistemele de semnalizare colinergică cît și dopaminergică trebuie să fie în echilibru pentru a permite striatului să funcționeze normal pentru a controla mișcarea. Astfel, se consideră că în BP, medicamentele anticolinergice reduc tonusul colinergic striatal crescut cauzat de pierderea dopaminei și astfel, parțial, restabilesc echilibrul dintre aceste două sisteme de semnalizare. Într-adevăr, s-a raportat de mult timp că dopamina și acetilcolina exercită efecte opuse asupra circuitelor striatale. Cu toate acestea, dacă și cum modul în care perturbarea colinergică contribuie la simptomele motorii și non-motorii rămîne o întrebare deschisă. Majoritatea pacienților cu BP la un stadiu al bolii prezintă deficit cognitiv, cauzat de degenerarea difuză a neuronilor colinergici. Rezultatele cercetărilor experimentale pe șoareci demonstrează cu certitudine că la administrarea THP de lungă durată există posibilitatea unor schimbări colinoblocante ireversibile în creier. Rezultatele demonstrează atît schimbări funcționale cît și organice asociate cu procese specifice precum este activarea microglia, neuroinflamație, neurodegenerare și glioză. Trebuie menționat faptul că administrarea comparativă a propiverinei care are acțiune la nivel central mai puțin pronunțată a demonstrat un efect negativ funcțional, biochimic și organic mai slab decît THP, ceea ce demonstrează că activitatea anticolinergică este direct proporțională cu gradul de demență și declin cognitiv. Astfel, administrarea THP de lungă durată accentuează declinul cognitiv. În afară de aceasta, tot mai multe studii demonstrează agravarea tulburărilor de mers și echilibru la pacienții cu deficit colinergic. În ghidurile internaționale se recomandă utilizarea THP doar la persoane tinere, fără tulburări cognitive, care au un risc scăzut de dezvoltare a demenței. Totuși pacienții tineri au un risc mai mare de a dezvolta abuz medicamentos cu THP. Astfel, concluzionăm că nu există studii clare cu privire la vârsta pacienților care ar beneficia și care este doza de THP care nu cauzează efecte ireversibile și ar fi utilă pentru tratamentul simptomelor motorii ale BP. Deoarece THP este pe larg utilizat în Republica Moldova, este necesar un studiu comparativ larg, aceasta

reprezentând și o problemă importantă de sănătate publică, luând în considerare dependența și abuzul medicamentos cauzat de utilizarea cronică THP.

Bibliografie

1. W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner, G.M. Halliday, P. Brundin, J. Volkman, A.E. Schrag, A.E. Lang, Parkinson disease, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3 (2017) 1–21. doi:10.1038/nrdp.2017.13.
2. S. Rodolfo, Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism, *JAMA Neurol.* 23 (2008) 1–7. doi:0.1001/jamaneurol.2013.114.
3. P.C. instituțional INN, Boala parkinson diagnostic și tratament, (2018).
4. R. Torrents, J.F. Ferré, A. Konareff, P. Hemery, K. Sherwin, C. Lassalle, N. Simon, S. Scerra, Misuse of Trihexyphenidyl (Artane) on Réunion Island, 38 (2018) 2016–2019. doi:10.1097/JCP.0000000000000882.
5. R.M.A. de Bie, C.E. Clarke, A.J. Espay, S.H. Fox, A.E. Lang, Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how, *Lancet Neurol.* 4422 (2020). doi:10.1016/s1474-4422(20)30036-3.
6. S. Ztaou, M. Amalric, Neurochemistry International Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson ' s disease, *Neurochem. Int.* 126 (2019) 1–10. doi:10.1016/j.neuint.2019.02.019.
7. M. Deffains, T. Hebrew, Basal Ganglia : Acetylcholine Interactions and Behavior q, Elsevier, 2017. doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.02520-7.
8. A. Tanimura, T. Pancani, S.A.O. Lim, C. Tubert, E. Alexandra, W. Shen, D.J. Surmeier, Striatal cholinergic interneurons and Parkinson's disease, (n.d.) 0–3. doi:10.1111/ijlh.12426.
9. S.N. Gomperts, Lewy Body Dementias : Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia, (2016) 435–463.
10. S. Sasikumar, A.P. Strafella, L. Tan, A.P. Strafella, Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson ' s Disease, 11 (2020) 1–8. doi:10.3389/fneur.2020.00047.
11. R. Hilker, A. V Thomas, J.C. Klein, R. Hilker, A. V Thomas, J.C. Klein, S. Weisenbach, E. Kalbe, L. Burghaus, and dopaminergic pathways Dementia in Parkinson disease Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways, (2005). doi:10.1212/01.wnl.0000191154.78131.f6.
12. C.H. Williams-gray, J.R. Evans, A. Goris, T. Foltynie, M. Ban, T.W. Robbins, C. Brayne, B.S. Kolachana, D.R. Weinberger, S.J. Sawcer, R.A. Barker, The distinct cognitive syndromes of Parkinson ' s disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort, (2009) 2958–2969. doi:10.1093/brain/awp245.
13. Y. Huang, Z. Zhao, X. Wei, Y. Zheng, J. Yu, J. Zheng, L. Wang, Long-term trihexyphenidyl exposure alters neuroimmune response and inflammation in aging rat : relevance to age and Alzheimer ' s disease, *J. Neuroinflammation.* (2016) 1–16. doi:10.1186/s12974-016-0640-5.
14. Y. Yoshiyama, A. Kojima, K. Itoh, T. Uchiyama, K. Arai, Neurobiology of Disease Anticholinergics boost the pathological process of neurodegeneration with increased in inflammation in a tauopathy mouse model, *Neurobiol. Dis.* 45 (2012) 329–336. doi:10.1016/j.nbd.2011.08.017.
15. R. Morris, D.N. Martini, T. Madhyastha, V.E. Kelly, T.J. Grabowski, J. Nutt, F. Horak, Parkinsonism and Related Disorders Overview of the cholinergic contribution to gait , balance and falls in Parkinson ' s disease, *Park. Relat. Disord.* 63 (2019) 20–30. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2019.02.017.

CEFALEE PERSISTENTĂ ATRIBUITĂ PRESIUNII SCĂZUTE SPONTAN LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN (CAZ CLINIC ŞI ANALIZĂ BIBLIOGRAFICĂ)

¹Oxana GROSU - dr. şt. med., cercet. şt.; ²Ion MOLDOVANU - dr. hab. şt. med., prof. univ.;
²Stela ODOBESCU - dr. hab. şt. med., conf. cercet.; ²Lilia ROTARU - dr. şt. med., conf. cercet.;
³Ioana CALIGA - medic rezident; ³Gabriela NACU - medic rezident.

¹Laboratorul Boli Cerebrovasculare și Neurorecuperare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

²Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

³Catedra Neurologie 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat:

În acest articol este prezentat un caz clinic rar întâlnit de cefalee secundară persistentă atribuită presiunii scăzute spontan a lichidului cefalorahidian (LCR) la o pacientă cu breșă osoasă craniană și eviscerarea structurilor intracraniene (*fungus cerebri*). Acest tip de cefalee este descris în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice în rubrica „Cefalee secundare atribuite tulburărilor non vasculare intracerebrale”. Este clasificată în trei forme: post puncțională, atribuită fistulei LCR și atribuită presiunii scăzute spontan a LCR. Pacienta nu a suportat puncție lombară, traumatism sau intervenție neurochirurgicală recentă care ar determina apariția unei fistule LCR, la examinarea imagistică nu a fost depistată fistula LCR dar a fost documentată subdenivelarea prin breșa osoasă a structurilor intracraniene care este un semn indirect de scădere a volumului LCR, ce a fost indus prin tratamentul agresiv cu soluție de manitol. Evoluția cazului a fost severă și prelungită: pacienta a fost imobilizată la pat timp de 5 luni și a administrat preparate opioide pentru cuparea durerii timp de 3 luni.

Cuvinte-cheie: presiune scăzută a LCR, fistulă LCR, cefalee secundară atribuită tulburărilor non vasculare intracerebrale, cefalee secundară atribuită hipotensiunii LCR.

Summary: Persistent headache attributed to spontaneous low pressure of cerebrospinal fluid (case presentation and literature review)

This article presents a rare clinical case of persistent secondary headache attributed to spontaneous low cerebrospinal fluid (CSF) pressure in a patient with cranial bone flap and evisceration of intracranial structures (*fungus cerebri*). This type of headache is described in the International Classification of Headache Disorders under the heading “Secondary headache attributed to non-vascular intracerebral disorders”. It is classified into three forms: post-puncture, attributed to CSF fistula and attributed to spontaneously low CSF pressure. The patient did not undergo lumbar puncture, trauma or recent neurosurgical intervention that would cause the appearance of a CSF fistula but we documented the denivelation of eviscerated intracranial structures which was induced by aggressive treatment with mannitol solution and could be considered as indirect sign of low CSF volume. The evolution of the case was severe and prolonged: the patient was bedridden for 5 months and administered opioids for 3 months.

Key-words: low CSF pressure, CSF fistula, secondary headache attributed to intracerebral non-vascular disorders, secondary headache attributed to CSF hypotension.

Резюме: Стойкая головная боль, связанная со спонтанным понижением давления спинномозговой жидкости (описание случая и обзор литературы)

В данной статье представлен редкий клинический случай стойкой вторичной головной боли, связанной со спонтанным понижением давления спинномозговой жидкости (ЦСЖ) у пациента с дефектом черепной кости и вспучивание внутричерепных структур. Этот тип головной боли описан в Международной классификации расстройств головной боли под заголовком «Вторичная головная боль, связанная с не сосудистыми внутримозговыми расстройствами». Он подразделяется на три формы: пост пункционная, связанный с фистулой спинномозговой жидкости и спонтанно пониженным давлением спинномозговой жидкости. Пациент не подвергался пункции, травме или недавнему нейрохирургическому вмешательству, которое могло бы вызвать появление фистулы спинномозговой жидкости, но исчезновение вспучивания внутричерепных структур через дефект кости, который был вызван агрессивным лечением раствором маннитола может рассматриваться как косвенный признак низкого уровня спинномозговой жидкости. Развитие случая было тяжелым и длительным: пациентка была прикована к постели в течение 5 месяцев и принимала опиоиды в течение 3 месяцев.

Ключевые слова: низкое давление ЦСЖ, ликворная фистула, вторичная головная боль связанная с внутримозговыми не сосудистыми нарушениями, вторичная головная боль связанная с гипотензией ЦСЖ.

Introducere:

În acest articol este prezentat un caz clinic rar întâlnit de cefalee secundară persistentă atribuită presiunii scăzute spontan al lichidului cefalorahidian (LCR). Acest tip de cefalee este descris în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III (CITC – 3, 2018) în rubrica 7 „*Cefaleei secundare atribuite tulburărilor non vasculare intracerebrale*”, subcapitolul 7.2 „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute a lichidului cefalorahidian*” și este clasificată în trei forme: 7.2.1 Cefaleea post puncțională, 7.2.2 Cefaleea atribuită fistulei LCR, 7.2.3 Cefaleea atribuită presiunii scăzute spontan a LCR. Cazul prezentat face parte din forma 7.2.3 „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute spontan a LCR*” deoarece nu a fost efectuată puncție lombară și nici nu a putut fi documentată fistulă LCR [1].

7.2 „*Cefaleea atribuită presiunii joase a lichidului cefalorahidian*” este cefalee ortostatică cauzată de presiunea scăzută (spontană sau secundară) a LCR sau a scurgerii de LCR, este de obicei însoțită de durere cervicală, tinnitus, modificări ale auzului, fotofobie și/sau greață. Se remite după normalizarea presiunii LCR sau rezolvarea scurgerii. *Criterii de diagnostic:*

- A. Orice cefalee¹ care corespunde criteriului C
- B. Oricare sau ambele din următoarele:
 - I. Presiune scăzută a LCR (<60 mm)
 - II. Dovezi imagistice ale scurgerii LCR²
- C. Cefaleea s-a dezvoltat în relație temporală cu presiunea scăzută a LCR sau cu scurgerea de LCR, sau a determinat descoperirea acestora³
- D. Nu poate fi explicată mai bine printr-un alt diagnostic CITC-3.

Notă:

1. „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute a LCR*” este, de obicei, dar nu invariabil ortostatică. Cefaleea care se agravează în mod semnificativ la scurt timp după adoptarea unei poziții așezate ori verticale și/sau se ameliorează după poziționarea orizontală este probabil cauzată de presiunea scăzută a LCR, dar acest lucru nu poate fi invocat ca un criteriu de diagnostic.

2. Imaginile cerebrale ce demonstrează scăderea intensității captării substanței de contrast de către țesutului cerebral și creșterea celui pahimeningeal sau imagistica medulară (CT sau IRM, mielografie digitală) ce demonstrează LCR extradural.

3. Dovezile de cauzalitate pot depinde de relația temporală dintre debut și presupusa cauză, împreună cu excluderea altor diagnostice[1].

7.2.3 „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute spontan a LCR*” este cefalee ortostatică cauzată de presiunea scăzută a lichidului cefalorahidian (LCR) de ori-

gine spontană/idiopatică (nu a fost puncție lombară, traumă sau intervenție chirurgicală). Este, de obicei, însoțită de rigiditate cervicală și/sau simptome auditive subiective. Se remite după normalizarea presiunii LCR. *Criterii de diagnostic:*

- A. Orice cefalee care corespunde 7.2. *Cefaleea atribuită presiunii scăzute a lichidului cefalorahidian* și criteriului C
- B. Absența unei proceduri sau traume cunoscute de a provoca scurgere a LCR¹
- C. Cefaleea s-a dezvoltat în relație temporală cu presiunea scăzută a LCR sau cu scurgerea de LCR, sau a determinat descoperirea acestora²
- D. Nu poate fi explicată mai bine printr-un alt diagnostic CITC-3.

Notă:

1. „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute spontan a LCR*” nu poate fi diagnosticată la un pacient căruia i s-a efectuat o puncție durală în luna anterioară.

2. Efectuarea puncției lombare pentru măsurarea presiunii LCR nu este necesară dacă sunt semne pozitive de scurgere LCR la IRM, cum ar fi captarea substanței de contrast de către dura mater[1].

Dezvoltarea scurgerilor spontane de LCR a fost asociată cu patologii înnăscute a țesutului conjunctiv. Pacienții cu scurgere spontană de LCR trebuie evaluați pentru patologii de colagen și anomalii vasculare. Deși este un component ortostatic în marea majoritate a cazurilor de „*Cefalee atribuită presiunii scăzute spontan a LCR*” poate să nu fie atât de dramatică și imediată ca „*Cefaleea post-puncție durală*”. Poate apărea imediat sau în termen de secunde de la asumarea unei poziții verticale și se soluționează rapid (în decurs de 1 minut) după ocuparea poziției orizontale sau poate avea un răspuns cu întârziere la schimbările posturale, agravarea având loc la minute sau ore de la aflarea în poziție verticală și îmbunătățire, dar nu neapărat rezolvarea completă a durerilor, având loc la minute sau ore de aflare în poziție orizontală. Natura ortostatică a cefaleei la debutul său ar trebui căutată în timpul colectării anamnezei, deoarece această caracteristică poate deveni mult mai puțin evidentă în timp. La pacienții cu cefalee ortostatică tipică și nici o cauză aparentă, după excluderea sindromului de tahicardie posturală ortostatică, în practica clinică este rezonabilă realizarea patch-urilor epidurale sangvine autologe (EBPs) - eficiente în etanșarea scurgerilor de LCR. Nu este evident că toți pacienții cu „*Cefaleea atribuită presiunii scăzute spontan a LCR*” au o scurgere activă a LCR, în pofida unei anamneze convingătoare sau a semnelor imagistice cerebrale compatibile cu scurgerea LCR. Tulburarea care stă la bază poate fi volumul scăzut al LCR. Cauze generale care

ar putea determina scăderea volumului LCR sunt: hipovolemia, deshidratarea, uremie [2-4].

Material și metodă: Este un studiu de caz cu analiza bibliografică a literaturii de specialitate. Cazul a fost documentat prospectiv iar analiza bibliografică a fost efectuată prin căutarea în PubMed a referințelor după cuvintele cheie în limba engleză.

Prezentarea cazului: Pacienta A.L., 51 ani, domiciliată în orașul Basarabeasca, invalid gr II. *Acuzele la internare:* cefalee severă, invalidantă, difuză, holocraniană, cu accent în regiunea occipital, de intensitate mare 10/10 p SVA, cu caracter constrictiv - pulsatil, debut acut de 4 zile, însoțită de greață, vomă, fono-fotofobie, amețeli, vertij, instabilitate în timpul mersului, slăbiciune generală. Cefaleea cu pronunțat caracter ortostatic: se agravează la ortostațiune și se ameliorează la revenirea în poziție orizontală. *Istoricul afecțiunii actuale:* Se considera bolnavă din 2000, când în urma unui traumatism al craniului (lovită cu toporul), a suferit contuzie parieto-occipitală cu hemoragie intracraniană. A fost operată după care s-a format un chist atrofic parieto-occipital cu leziune ischemică secundară perilezional și eviscerare cerebrală locală minimală prin breșă postoperatorie. Pe parcursul anilor pacienta menționează amețeli periodice, fără cefalee. A fost independentă în activitățile zilnice. Cu o săptămână anterior adresării menționează slăbiciune generală, vertij din care motiv s-a adresat la neurolog la locul de trai, a fost perfuzat timp de 2 zile sol. Manitol, Sol. Dexametazona după care eviscerarea prin breșă operatorie a dispărut și sau instalat accesele severe de cefalee care imobilizează pacienta la pat. Pacienta a fost consultată în cadrul Centrului Național de Cefalee și Tulburări Vegetative și internată în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman” pentru tratament specializat. *Comorbidități patologice* - HTA gr II, Astm bronșic, Sinusită cronică polypoasă, alergii medicamentoase - tab. cavinton, analgin; lidocain; dexalgin. Pacienta neagă traumatism recent, puncție lombară sau alte cauze ce ar putea determina fistula de lichid cefalorahidian.

Evoluția bolii: Pacienta a fost tratată timp de 10 zile în staționar cu analgezice (AINS, opioide), cafeină, rehidratare - starea generală cu ușoară ameliorare: intensitatea cefaleei a scăzut la 7 p SVA, au diminuat greața și voma, dar pacienta era imobilizată la pat timp de 20 ore/zi. După externare pacienta a continuat în condiții de ambulatoriu, terapie infuzională. A revenit la consultații la 1 lună, 3 luni și 6 luni. Cefaleea a diminuat către luna a 5-a și pacienta a reușit să revină la activitățile cotidiene către luna a 6-a de la debutul simptomelor. Eviscerarea prin breșă osoasă a revenit.

Examenul somato-visceral: Starea generală de gravitate medie. Constituție normostenică: Î = 169 cm, G = 72 kg. Stare de nutriție: normoponderală. Tegumentele și mucoasele: curate, palide. Breșă osoasă în regiunea parietală stângă. Palpația ganglionilor limfatici: nu se palpează. Mușchii și sistemul osteo-articular: fără particularități. Respirator: FR=13 r/min, respirație eupnoică, auscultativ - murmur vezicular. Cardiac: TA=120/70 mmHg, Ps=87 b/min, zgomotele cardiace ritmice, sonore. Caracteristica pulsației arterelor periferice - fără patologie. Digestiv: Abdomenul moale, indolor; Ficatul - la rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Urogenital: fără particularități.

Examenul neurologic: Starea de conștiință: clară. Nervii cranieni - norma. N. Optic: norma. N. Oculomotori (III, IV, VI): norma. N. Trigemini: norma. N. Facial: norma. N. acustico-vestibular: norma. N. glosfaringian, vag, hipoglos: Semnele automatismului oral: palmo-mentonier Marinescu-Radovici pozitiv. Concluzie: sindrom pseudobulbar discret. N. accesoriu: norma. Sensibilitatea: Normală. Motilitatea: Atitudine de mers: normal. Ortostațiune: normală, Hiperchineze: abs. Crize epileptice: abs. Fasciculații patologice: abs. Forța musculară (5 - 0 puncte) mâini D_5p_ S_5p_; picioare D_5p_ S_5p_. Tonus muscular: extremitățile superioare normotonus, extremitățile inferioare normotonus. ROT D=S, vii la membrele superioare și inferioare. Reflexe patologice: s. Behtereș pozitiv. Probele cerebeloase: proba indice-nas, proba nas-ciocănaș, proba călcâi-genunchi: normă. Romberg: instabil nesistematizat. Semnele de elongație negative. Semnele meningiene negative. Sistemul nervos vegetativ: normă Funcțiile sfincteriene păstrate. Funcțiile corticale cerebrale: labilitate emoțională, tristețe, depresie.

Rezultatele investigațiilor paraclinice - fără devieri patologice.

IRM cerebral (2017): Modificări RMN chistico-atrofico-gliotice, posttraumatice/postoperatorii? în reg. lobilor parieto-occipitale pe dreapta și parietal pe stânga. Defect osos parieto-convexital bilateral. Date RM caracteristice pentru encefalopatie, posibil posttraumatică. Focare unice de glioză cerebrală nespecifică în materia albă bilateral. Pansinusopatie.

IRM cerebral (2019): Zone de modificări chistico-gliotice postoperatorii/ posttraumatice la nivelul reg. parietale pe stânga (convexital cortical-subcortical) și reg. parieto-occipitală dreapta. Defect postoperator parieto-convexital cu eviscerare cerebrală locală minimală. Modificări RM caracteristice pentru encefalopatie discirculatorie. Focare unice de glioză

nespecifică în substanța albă bilateral (semne de angiopatie cerebrală).

Diagnostic clinic: *Cefalee persistentă* atribuită presiunii scăzute spontan al LCR, *indusă medicamentos (Sol. Manitol, Sol. Dexametazona) la pacienta cu sechele TCC grav cu breșa osoasă reg. parietală stânga, eviscerarea moderată a structurilor intracraniene, modificări chistico-atrofico-gliotice postoperatorii la nivelul reg. parietale pe stânga (convexită cortical- subcortical) și reg. parieto-occipitală dreapta. Disfuncție vegetativă suprasedgmentară psihogenă cu manifestări paroxistice și permanente, sindrom anxios-depresiv.*

Rezultate și discuții:

Cazul prezentat este un caz atipic dar sugestiv pentru „*Cefalee atribuită presiunii scăzute a lichidului cefalorahidian*” deoarece întrunește toate criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III [1]. *Primul criteriu* este cefaleea care are anumite trăsături specifice (ortostatică) și a apărut în relație causală strânsă cu presiunea scăzută a LCR sau cu scurgerea de LCR, sau a determinat descoperirea acestora. În cazul acestei pacientei cefaleea a debutat brusc, imediat ce a dispărut eviscerarea țesuturilor prin breșa osoasă craniană ceea ce ne permite să presupunem că a scăzut volumul LCR. Deci, apariția cefaleei a permis identificarea presiunii scăzute de LCR. Alte surse de scurgere LCR nu au fost identificate, puncție lombară nu a fost efectuată ceea ce ne permite să presupunem că a scăzut volumul LCR din motivul deshidratării agresive cu sol. Manitol.

Trăsătura caracteristică a acestui tip de cefalee este că durerea apare la modificarea poziției corpului, se agravează la ortostațiune (manevra Valsalva, compresie vene jugulare, tuse, strănut) și se ameliorează la orizontalizarea pacientului. Localizarea poate varia mult – cel mai frecvent pacienții prezintă cefalee în regiunea occipitală asociată cu greață, vomă, durere în reg. cervicală. Aceste simptome la fel se ameliorează la trecerea din poziție verticală în orizontală. Foarte rar cefaleea este acompaniată de simptome atipice: diplopie, tulburări auditive, tinnitus, tulb. vizuale și parestezii faciale. Dacă cefaleea devine persistentă atunci se poate șterge tabloul ortostatic marcat ceea ce face mai dificilă depistarea. Cauzele durerii generate de presiunea scăzută de LCR nu sunt complet cunoscute dar se presupune că scăderea volumului LCR este mecanismul care stă la baza scăderii presiunii LCR. Scăderea volumului LCR se poate dezvolta prin scurgere după puncție lombară, scurgere prin fistulă LCR (cel mai frecvent la nivel spinal, rar baza craniului) sau în situații considerate spontane, idiopatice – când cauza nu poate fi identificată. Ca-

uzele chirurgicale pot fi – chirurgia spinală, șuntare ventriculară, trauma cranio-spinală [4, 5]. Alte cauze medicale pot fi deshidratarea, uremia, coma diabetică și hipepneea [6].

Scăderea volumului LCR generează dilatația vaselor cerebrale pentru a compensa volumul intracranian. Vasele intracraniene sunt structuri generatoare de durere. Alte structuri nociceptive implicate sunt meningele și nervii cranieni care sunt tracționați din motivul deplasării caudale a creierului în rezultatul scăderii volumului LCR. Altă cauză este creșterea sensibilității țesutului cerebral la substanța P eliberată din abundență la pacienții după puncție lombară. Semnele neurologice determinate de deplasarea caudală și compresia structurilor cerebrale sunt: defect de câmp vizual, diplopie, parestezii faciale, tulburări de conștiință, galactoree, declin cognitiv, parestezii în membrele superioare, tulburările auditive din cauza tulburărilor de presiune în perilimfă [7]. Întinderea venelor cerebrale determină hemoragie subdurală și formarea de hematoame. Tracțiunea venelor cerebrale pot determina microhemoragii cu sideroză superficială de aceea pacienții se prezintă cu deficit sensorial și ataxie cerebelară [4].

Criteriul doi solicită documentarea presiunii scăzute a LCR prin măsurarea presiunii la puncția lombară sau depistarea semnelor sugestive de scurgere a LCR la imagistică [1]. În cazul pacientei noastre acest criteriu formal nu a fost îndeplinit dar a fost confirmat indirect scăderea presiunii LCR prin subdenivelarea structurilor eviscerate prin breșa osoasă. Scăderea presiunii LCR la puncția lombară mai jos de 60 mm este criteriul important dar nu obligator pentru confirmarea diagnosticului [8]. În literatură au fost documentate cazuri când presiunea de deschidere a fost normală. Semnele imagistice de presiune scăzută LCR includ: semne de deplasare caudală cerebrală, îngroșare pahimeningeală și colecții lichidiene subdurale. În pofida progresului examinărilor imagistice scurgerea LCR poate fi identificată în 50% cazuri [9].

Criteriul trei este îndeplinit împreună cu criteriul unu iar *criteriul patru* solicită ca simptomele pacientei să nu poată fi atribuite altei patologii, deci simptomele descrise de pacientă nu pot fi explicate mai bine de către o altă patologie.

În literatura de specialitate cazurile de hipotensiune spontană LCR descrise sunt cel mai frecvent benigne, autolimitante cu evoluție spontană, ameliorare peste câteva zile de la restabilirea presiunii sau volumului LCR. Sunt descrise și cazuri când simptomele persistă mai mult timp și devin invalidante [10]. Acesta este și cazul pacientei care a fost imobilizată la pat timp de 5 luni, a administrat medicamente opioide timp de 3 luni.

Scopul principal al tratamentului este oprirea scurgerii LCR și restabilirea volumului pierdut. Poate fi utilizat tratament conservativ: repaus la pat, hidratare abundentă, bandaj elastic abdominal, steroizi, acetazolamidă, cafeină, teofilină, „blood patch” și intervenții chirurgicale de suturare a meningelor [11].

În literatura de specialitate nu sunt descrise cazuri ale pacienților cu cefalee atribuită scăderii presiunii LCR prin deshidratare cu manitol, sunt descrise cazuri prin drenare exagerată la pacienți cu șunt ventricular și de cefalee atribuită hipotensiunii LCR la pacienții care au suportat craniotomie posterioară [12]. Sunt descrise cazuri de cefalee atribuită craniotomiei care se rezolvă imediat ce este restabilită breșa osoasă. În cazul pacientei breșa osoasă nu a fost restabilită după intervenția neurochirurgicală de 20 ani în urmă și eviscerarea structurilor intracraniene a servit drept indicator al scăderii volumului LCR.

Concluzii:

Am prezentat un caz atipic de cefalee atribuită presiunii scăzute spontan al lichidului cefalorahidian la o pacientă cu breșă osoasă craniană și eviscerarea structurilor intracraniene. Dispariția eviscerării structurilor intracraniene după perfuzia cu soluție de manitol a servit drept indiciu de scădere a volumului LCR. Caracterul sever ortostatic al cefaleei și apariția imediat cu scăderea volumului LCR confirmă diagnosticul. Evoluția cazului a fost severă, prelungită cu imobilizarea pacientei la pat timp de 5 luni și administrarea de opioizi pentru calmarea durerii pentru 3 luni.

Bibliografie:

- Olesen J. International Classification of Headache Disorders. The Lancet Neurology. 2018.
- Mokri B. Spontaneous CSF leaks: Low CSF volume syndromes. *Neurol Clin* [Internet]. 2014;32(2):397–422. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.002>
- Mokri B. Spontaneous low pressure, low csf volume headaches: Spontaneous CSF leaks. *Headache*. 2013;53(7):1034–53.
- Beck J, Häni L, Ulrich CT, Fung C, Jesse CM, Piechowiak E, et al. Headaches Due to Low and High Intracranial Pressure. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018;58(2):397–422. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jrc.2018.10.004>
- Maurya VK, Ravikumar R, Bhatia M, Sirohi YS. Intracranial hypotension: An uncommon entity with common presentation. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2017;73(2):188–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.11.012>
- Beck J, Häni L, Ulrich CT, Fung C, Jesse CM, Piechowiak E, et al. Diagnostic challenges and therapeutic possibilities in spontaneous intracranial hypotension. *Clin Transl Neurosci*. 2018;2(2):2514183X1878737.
- Friedman DI. Headaches Due to Low and High Intracranial Pressure. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;24(4-Headache):1066–91.
- Lahoria R, Allport L, Glenn D, Masters L, Shnier R, Davies M, et al. Spontaneous low pressure headache - A review and illustrative patient. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2012;19(8):1076–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.12.014>
- Amrhein TJ, Kranz PG. Spontaneous Intracranial Hypotension: Imaging in Diagnosis and Treatment. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2019;57(2):439–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jrc.2018.10.004>
- Ferraro F, Marano E, Petrucci J, Tedeschi E, Santulli L, Elefante A. Spontaneous intracranial hypotension and epidural blood patch: A report involving seven cases. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(3):393–6.
- Pattichis A (Andreas), Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2016;34:39–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2016.07.002>
- Montenegro MM, Cutsforth-Gregory JK. Orthostatic Headache After Suboccipital Craniectomy Without CSF Leak: Two Case Reports. *Headache*. 2018;58(8):1238–43.

CONEXIUNI DINTRE BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA PARKINSON. VIZIUNI MODERNE.

Lilia ROTARU, dr. șt. med., conf. cercet,

Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

tel. 069229543

Rezumat.

Studiile din boala Parkinson (BP) au descoperit o serie de factori comuni cu bolile cardiovasculare (BCV). Există dovezi pentru mecanisme comune în domeniile metabolismului glucozei, stresului celular, metabolismului lipidelor și a inflamației. Stabilirea clară a naturii acestor interrelații ar asigura alegerea terapiei adaptată la profilul de comorbidități ale pacientului. În această revistă a literaturii sunt prezentate rezultatele și concluziile ultimilor studii din domeniul respectiv.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, boli cardiovasculare, factori de risc vascular

Summary. Connections between cardiovascular disease and parkinson's disease. Modern views.

Studies in Parkinson's disease (BP) have found a number of common factors with cardiovascular disease (CVD). There is evidence for common mechanisms in the areas of glucose metabolism, cellular stress, lipid metabolism and inflammation. Clearly establishing the nature of these interrelationships would ensure the choice of therapy tailored to the patient's co-morbidity profile. In this literature review are presented the results and conclusions of the latest studies in the field.

Key-words: Parkinson's disease, cardiovascular disease, vascular risk factors

Резюме. Связь между сердечно-сосудистым заболеванием и болезнью Паркинсона. Современный подход.

Исследования болезни Паркинсона (БП) выявили ряд общих факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Имеются данные об общих механизмах метаболизма глюкозы, клеточного стресса, липидного обмена и воспаления. Четкое установление характера этих взаимосвязей обеспечило бы выбор терапии с учетом профиля сопутствующих заболеваний пациента. В этом обзоре литературы представлены результаты и выводы последних исследований в данной области.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистые факторы риска.

Introducere.

Studiile care au investigat asociațiile dintre factorii genetici sau de mediu și boala Parkinson (BP) au descoperit o serie de factori comuni cu bolile cardiovasculare (BCV), fie ca și factori de risc, fie ca și manifestări ale bolii cardiovasculare în sine. Vârsta mai înaintată, sexul masculin și, posibil, diabetul de tip 2 pot fi aduse drept exemple. Pe de altă parte, consumul de cafea și activitatea fizică sunt asociate cu un risc mai mic atât de BP, cât și de BCaV. Această observație ridică întrebări cu privire la legăturile fiziopatologice subiacente dintre bolile cardiovasculare și BP. Există dovezi pentru mecanisme comune în domeniile metabolismului glucozei, stresului celular, metabolismului lipidelor și a inflamației. Pe de altă parte, fumatul și colesterolul total și LDL par să aibă asociații opuse cu boli cardiovasculare și BP. Astfel, nu este sigur dacă tratamentul factorilor de risc cardiovascular va avea impact asupra debutului sau progresiei BP. Datele disponibile sugerează că o abordare nuanțată este necesară pentru a gestiona factorii de risc, cum ar fi nivelul de colesterol. În cele din urmă, alegerea terapiei poate fi adaptată la profilul de co-

morbidități ale pacientului. Această revizuire prezintă dovezi epidemiologice pentru asocieri concordante și discordante între bolile cardiovasculare și BP, discută procesele celulare și metabolice care pot sta la baza acestor legături și explorează implicațiile pe care le au pentru îngrijirea pacientului și cercetările viitoare. © 2019 International Parkinson and Movement Disorder Society.

Factorii de risc CV și BP. Conexiunile cord-creier sunt importante, incontestabile și multifactoriale [59]. Factorii de risc CV - au fost în top-ul cercetării demenței din ultimele decenii. Posibilitatea unei conexiuni etiologice este consolidată de studii longitudinale bine concepute care au găsit asociații între diabetul zaharat (DZ) hipertensiunea arterială (HTA), obezitatea și hipercolesterolemia la vârsta medie, cu un risc mai mare de tulburări cognitive și demență la vârsta înaintată [26]. Legăturile potențiale dintre bolile de inimă și BP au atras atenția și în ultimii ani, dar s-au limitat în mare măsură la studierea comorbidităților CV și disfuncția autonomă cardiacă la pacienții cu BP (de exemplu, hipotensiune arterială ortostatică). Mulți factori potențiali de risc care au fost in-

vestigați pentru BP sunt factori clasici de risc CV (de exemplu, DZ, HTA și obezitatea) și au fost propuse ipoteze mecanice comune (de exemplu, stresul oxidativ și inflamația cronică) pentru ambele boli [28]. Cu toate acestea, înțelegerea asocierilor între acești factori clasici de risc CV și ai BP nu este simplă, deoarece sunt complexe, uneori controversate sau chiar contradictorii.

Dovezile acumulate până în prezent despre interacțiunile factorilor de risc CV și BP le putem clasifica în: (1) asocieri concordante, (2) discordante și (3) dovezi mixte sau asocieri nule.

(1) Asocierile concordante între factorii de risc CV și BP. În comparație cu un stil de viață sedentar, activitatea fizică, chiar și modestă, se asociază cu riscuri mai mici de boli CV și accident vascular cerebral. Asocierea inversă între activitatea fizică și PD este o descoperire epidemiologică, susținută de multiple studii [53]. Mecanismele biologice care stau la baza exercițiului și unui risc mai mic de BP pot implica o neuroplasticitate crescută, factori neurotrofici derivați din creier și o reducere a neuroinflamării [37]. Consumul moderat de cafea (3-5 căni/zi) este asociat cu un risc mai scăzut de boli, asocierea fiind în formă de U. Pentru BP asocierea cu consumul de cafea și PD pare a fi un prototip monoton, iar mecanismul ipotetic ar fi efectul cafeinei ca și antagonist nespecific al receptorului de adenzină A2A [35].

(2) Asocieri discordante ai factorilor de risc pentru boli CV versus factori de risc pentru BP.

Potrivit studiului Global Burden of Diseases, aproximativ 25% dintre bărbați și 5,4% dintre femeile din întreaga lume sunt fumători zilnici, ceea ce face ca fumatul să fie una dintre cele mai evitabile cauze ale bolilor cronice, inclusiv boala CV [8]. Asocierea fumatului cu BP este inversă - fumătorii au un risc cu aproximativ 50% mai mic de a dezvolta BP decât nefumătorii [50], nu este exclusă, însă, causalitatea inversă. De asemenea, sunt discordante relațiile cu colesterolul seric. Deși nu sunt în întregime consecutive, studiile epidemiologice au descoperit că un nivel mai ridicat de colesterol total sau LDL este asociat cu un risc mai mic de BP și o evoluție mai lentă a acestuia [21], în contrast clar cu rolul lor dăunător în sănătatea CV.

(3) Factori de risc CV cu dovezi mixte sau asocieri nule pentru riscul de BP

Există controverse despre frecvența mai mare a DZ la pacienții diagnosticați ulterior cu BP. Majoritatea studiilor de cohortă descriu un risc modest de BP după un diagnostic de DZ, în timp ce majoritatea studiilor caz-control nu au observat vreo asociere sau chiar un risc scăzut de BP la pacienții cu DZ. Trei metaanalize recente, inclusiv studii de cohortă au sta-

bilit un risc relativ [RR] de 1,38; IC 95%, 1,18-1,62), iar 33 studii caz control - un risc [OR] de 0,75; IC de 95%, 0,58-0,98), confirmând efectul discordant [13]. O posibilă explicație pentru discrepanța dintre rezultatele studiilor de cohortă și caz control ar putea fi mortalitatea mai mare în rândul pacienților cu DZ, conducând la o relație inversă între DZ și BP în studiile caz control. Un risc mai mare de BP a fost observat la cei cu o durată a DZ mai mare de 10 ani [17]. Rezultatele altor studii susțin chiar o relație de causalitate între DZ și BP. Un studiu de cohortă mare, care a inclus peste 14 000 de pacienți cu BP, a prezentat un risc mai mare de BP la pacienții cu debut tânăr de DZ [17], fapt explicat de autori prin efectele genetice mai exprimate asupra populației cu debut tânăr de DZ, în timp ce asocierea DZ - BP fiind, mai degrabă, legată de stilul de viață și de factorii de mediu pentru populația mai în vârstă. Au fost publicate și câteva studii despre efectul diagnosticului anterior al HTA asupra riscului de BP, cu rezultat nul [60], creștere nesemnificativă a riscului (dar numai pentru femei: TA 130-139/80-89 mmHg: HR 1,63 (95% CI, 1,07-2,47); TA >140/90 mmHg: HR 1,62 (95% CI, 1,09-2,42)) [48], sau risc diminuat de BP la pacienții cu diagnostic anterior de HTA [52]. Concluzia judicioasă din aceste studii ar fi că dimensiunea efectului, dacă și este prezentă, este una mică. Mulți alți factori de risc CV au fost studiați în raport cu riscul de PD, dar datele sunt în mare parte nule sau controversate. În general, studiile epidemiologice au găsit dovezi limitate că obezitatea [62] ar fi asociată cu riscul de a dezvolta BP. Mai multe studii au examinat consumul de alcool în raport cu riscul de PD. Deși o metaanaliză a studiilor caz control anterioare sugerează o relație inversă slabă, [23], o serie de studii prospective recente sugerează o relație nulă generală [34]. Un studiu recent de cohortă a analizat riscul de BP asociat cu un diagnostic anterior de sindrom metabolic cu componentele sale [51]. În această analiză, sindromul metabolic a fost asociat cu o scădere semnificativă a riscului de PD (RR 0,50; IC 95%, 0,30-0,83). Creșterea tensiunii arteriale nu a fost asociată cu o modificare a riscului de PD (RR 1,07; IC 95%, 0,55-2,07). Limitările studiului constau în analiza doar a valorilor doar la debutul studiului (care a durat 30 ani) și numărul limitat de participanți (89 pacienți cu BP). Dieta mediteraneană a fost asociată cu un risc redus atât de boală CV, cât și de BP și BP prodromală [2]. Relația dintre hiperhomocisteinemie și riscul CV rămâne neclară: multe studii epidemiologice sugerează o asociere, în timp ce studiile intervenționale de scădere a homocisteinei nu au demonstrat până acum niciun avantaj (pentru o revizuire, a se vedea ref. [15]). Există, totuși, un interes considerabil pentru rolul potențial al suplimentării

de vitamina B12 și acid folic cu scopul îmbunătățirii metilării homocisteinei la metionină, necesară în special în BP, din cauza impactului utilizării cronice de levodopa asupra nivelurilor homocisteinei (niveluri crescute). În caz de nivele scăzute de vitamina B12, în metabolismul metioninei se antrenează betaina în calitate de co-factor, ceia ce are drept consecință efecte negative asupra producției de acetilcolină și potențiale efecte negative asupra procesului colinergic, cum ar fi mersul, echilibrul și cogniția (pentru o recenzie recentă, vezi ref. [40]).

În concluzie, rezultatele studiile referitoare la factorii de risc CV și BP sunt, pe alocuri contradictorii, dar ele sunt și heterogene în privința: dimensiunea eșantionului, definiția bolilor co-morbide și definiția BP. De asemeni, în contextul relației factorilor de risc vascular și BP, trebuie luată în considerare și posibilitatea clasificării greșite a parkinsonismului vascular drept BP.

Dificultăți în studierea rolului factorilor de risc CV în etiologia BP. Atât BP, cât și DZ, HTA și sindromul metabolic sunt predominant boli ale persoanelor în vârstă. Toate au în comun un debut destul de subtil care poate umbri secvențialitatea lor de apariție. Dezvoltarea concomitentă a mai multor factori de risc CV, face dificilă interpretarea relației lor cu riscul de BP.

BP sporadică cu debut tardiv este o boală degenerativă lent progresivă, care se dezvoltă cu decenii înainte ca un diagnostic clinic să devină posibil. Mulți factori pot fi activi în această etapă prodromală de zeci de ani, afectând atât debutul BP cât și evoluția sa. Mai mult, pot apărea o serie de simptome nemotorii (de exemplu, modificări cognitive și de personalitate, hiposmie) și semne motorii subtile în perioada PD prodromală care pot afecta dieta și stilul de viață.

BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA PARKINSON

Legăturile sugestive între boala CV și BP nu sunt limitate doar la factorii de risc, ci și la boala CV manifestă. Pacienții recent diagnosticați cu BP pot avea un risc statistic semnificativ crescut pentru un infarct miocardic ulterior (IM): studiul bazei de date a Agenției Naționale de Asigurări de Sănătate din Taiwan, a constatat un risc de IM la pacienții cu BP de 1,67. (IC 95%, 1,15-2,41) [29].

În momentul diagnosticării BP, boala ischemică a cordului (BIC) pare să fie la fel de frecventă ca și la persoanele non-BP (OR de 1,05 (IC 95%, 0,93-1,19) [9]. S-a constatat că un diagnostic anterior de accident vascular cerebral a fost mai frecvent la pacienții cu BP decât la lotul control non-PD (OR 5,00; IC 95%, 1,44-17,35) [55]. Riscul crescut pentru un dia-

gnostic primar de după un accident vascular cerebral ar putea fi explicat, în parte, prin modificările vasculare și prin afectarea ischemică a creierului cauzată de un accident cerebro-vascular. Un studiu mare din Regatul Unit a demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic după diagnosticul de BP (OR 1,55; IC 95%, 0,98-2,46) [9]. Luată împreună există dovezi, deși nu definitive, că riscul de IM și accident vascular cerebral poate fi crescut după diagnosticarea BP.

MECANISME FIZIOPATOLOGICE.

Explicațiile fiziopatologice pentru factorii de risc și comorbiditățile asociate cu boala CV și BP sunt în prezent necunoscute, dar ambele boli cronice împărtășesc mecanisme patologice, inclusiv **inflamația și dereglările metabolice.**

Inflamația. Inflamația joacă un rol cheie în dezvoltarea și progresia bolii CV [5], DZ [7] și PD [47]. Niveluri cronice crescute de proteină C-reativă sunt asociate cu toate cele trei boli. În boala CV, inflamația este implicată inițial în recrutarea de leucocite în peretele arterial și mai târziu în ruperea plăcilor instabile. Proteina C-reativă este implicată, cel mai probabil, în activarea complementului, apoptoză, inhibiția sintezei de oxid nitric endotelial, activarea celulelor vasculare, recrutarea de monocite, acumularea de lipide, tromboză și formarea de citokine proinflamatorii [46]. Proteina C-reativă poate activa ținta mecanică a semnalizării rapamicinei și căile TGF- α / Smad3, care ar putea crește fibroza renală și duce la DZ [66] și ar crește riscul de BP. Inflamația creierului și a intestinului joacă un anumit rol în dezvoltarea și progresia BP. De remarcat este faptul că limfocitele T autoreactive, prezența autoantigenului și activarea microglială sunt prezente la pacienții cu BP. Identificarea recentă a celulelor T specifice α -sinucleinei la pacienții cu BP sugerează că BP are asemănări cu tulburările autoimune. Este posibil ca sistemul imun adaptativ să fie amorsat de o depunere de sinucleină în intestin. Pacienții cu BP au, de asemenea, o abundență crescută de citokine proinflamatorii periferice și chemokine care acționează asupra celulelor endoteliale ale sistemului nervos central ce formează bariera hemato-encefalică, crescând astfel permeabilitatea vasculară [30] și făcând creierul mai susceptibil față de celulele imune circulante și citokinele proinflamatorii.

Metabolismul glucozei, lipidelor și colesterolului. Se consideră că hiperglicemia și rezistența la insulină, inflamația de grad scăzut, supraproducția speciilor reactive de oxigen și produsele finale ale glicării avansate contribuie la un risc crescut atât de

boala CV, cât și de BP. Sunt cunoscute implicațiile unei reglări deficitare ale glucozei pentru sănătatea CV - printre pacienții cu DZ, boala CV este principala cauză de deces. Creierul consumă aproximativ 25% din glucoza corpului pentru a asigura metabolismul oxidativ. Hiperglicemia este în special în detrimentul neuronilor dopaminergici nigrostriatali, care sunt bogăți în mitocondrii, au niveluri ridicate de ioni de fier care promovează producerea de radicali hidroxil liberi foarte reactivi și au un nivel scăzut al glutatoniului antioxidant. Această combinație de caracteristici poate fi un factor în sensibilitatea neuronilor dopaminergici din substanța nigra pars compacta la pacienții cu reglare defectuoasă a metabolismului glucozei. Probabil, consecința acestei situații, este rezultatul că la pacienții cu stadii incipiente de BP din studiul de cohortă De Novo Parkinson, evoluția bolii a fost mai rapidă la participanții care au avut factori de risc CV, hiperglicemie netratată, niveluri ridicate de acid uric și inflamație [42].

Modificările metabolismului lipidic joacă un rol atât în boala CV, cât și în BP. LDL-urile oxidate sunt un contribuitor major la formarea plăcii aterosclerotice. Ele cresc expresia arginazei, care concurează cu oxidul nitric endotelial pentru arginină, reduce biodisponibilitatea oxidului nitric și promovează progresia aterosclerozei [49]. Pacienții cu BP idiopatică au colesterolul LDL plasmatic mai mare decât loturile control, dar nu este clar dacă acest lucru este important pentru debutul sau progresarea bolii [5].

Acumularea ceramidei sfingolipidice afectează acțiunea insulinei, este un modulator al stresului mitocondrial și al reticulului endoplasmatic, promovează apoptoza și ar putea face conexiunea între bolile CV, rezistența la insulină, inflamația de grad scăzut și BP [14]. În studiul prospectiv Prevención con Dieta Mediterránea, concentrațiile de ceramidă plasmatică au fost asociate cu IM acut non-fatal, accidentul vascular cerebral non-fatal și moartea CV [61]. Și BP se asociază cu metabolizarea sfingolipidă alterată [43]. În studiile post-mortem a țesutului cerebral, ceramidele și sfingomielinele sunt modificate la pacienții BP, comparativ cu lotul martor [1]. Unele forme de ceramidă din plasma pacienților cu BP sunt mai mari la indivizii care au și demență, comparative cu cei non-demenți [65]. În plus, mutațiile genei SMPD1, care codifică sfingomielinaza, sunt corelate cu un risc crescut de BP [3]. Mutațiile genei GBA, care codifică glucocerebrosidaza, ce produce ceramidă din glucocerebrosidă, sunt de asemenea, asociate cu BP [6]. În lizozom, sfingomielinaza și glucocerebrosidaza, hidrolizează sfingolipidele pentru a produce ceramidă. Singingomielinea poate modifica expresia α -sinucleinei [24]. Deoarece degradarea formelor suprapuse

sau patologice ale α -sinucleinei depinde de sfingomielinaza, modificările din abundență a ceramidelor pot juca un rol central în patologia BP [10]. Un rol central suplimentar în patobiologia BP, a fost propus pentru ceramide, metabolismul, bazat pe disfuncția retromerului și pe defectele mitocondriale [31]. Împreună, aceste studii sugerează că un dezechilibru al lipidelor poate duce la disfuncția mitocondrială și endolizozomală care produce moarte neuronală în BP. Activarea ceramidazei, o enzimă care transformă ceramida în sfingosină, ar reduce nivelurile de ceramidă și ar putea fi benefică pentru tratarea bolii CV, PD, rezistența la insulină și inflamația [64].

Uneori o intervenție terapeutică poate avea efecte opuse asupra diferitelor tulburări. Un exemplu ar fi relația colesterolului cu inima și BP. Este bine stabilit că la persoanele cu un nivel ridicat de colesterol, medicamentele care scad colesterolul, cum ar fi statinele, au efecte benefice asupra sănătății CV [57]. Anumite studii au constatat că colesterolul plasmatic mai mare a fost asociat cu o prevalență mai mică de BP [20], iar un colesterol scăzut a precedat diagnosticul de BP [20]. În plus, colesterolul baseline mai mare a fost legat de o progresie mai lentă a BP [21], performanțe cognitive și motorii mai bune [56] și un debut mai tardiv al BP [36].

În ciuda acestei tendințe, relația colesterol-BP observată poate să nu fie cauzală. Diagnosticul de BP poate duce la adoptarea unui stil de viață „mai sănătos”, ducând astfel la scăderea colesterolului. În mod alternativ, un factor de comportament necunoscut (de exemplu, fumatul) sau medical (de exemplu, utilizarea statinei) poate juca un rol sau colesterolul plasmatic mai scăzut s-ar putea pur și simplu să reflecte modificări metabolice sau nonmotorii asociate cu BP. Deși colesterolul se consideră legat de sistemul CV, creierul este cel mai bogat organ în colesterol din organism (reprezentând ~ 25% din colesterolul total). În creierul adult, este sintetizat în principal de astrocite și apoi transportat la neuroni prin endocitoză și interacțiune cu receptorul LDL și apolipoproteina E [39], astfel colesterolul din creier este format în principal de novo [44] și există un schimb limitat de colesterol prin bariera hemato-encefalică [11]. Totuși, există dovezi pentru absorbția de particule LDL și alte apolipoproteine de-a lungul barierei hemato-encefalice, posibil prin intermediul receptorului LDL și/sau proteine legate de receptorul LDL, iar oxesterolii pot, de asemenea, să medieze comunicarea periferică – centrală a colesterolului [11].

O altă asociație fascinantă se referă la gena APOE. Cea mai rară alelă - $\epsilon 2$ - este prezentă la doar 8% din populație, iar indivizii purtători au o tendință pentru niveluri mai scăzute de colesterol LDL plasmatic, în

timp ce alela $\epsilon 4$, care se întâlnește mai frecvent, este legată de niveluri mai mari de colesterol LDL [16]. În timp ce alela $\epsilon 2$ este legată cu serie de rezultate benefice pentru boala CV și un risc mai mic de boală Alzheimer, în unele studii [63] (dar nu toate [19]), ea a fost asociată cu un risc mai mare de BP; alela $\epsilon 4$, a fost asociată cu rezultate mai proaste pentru bolile CV și un risc semnificativ crescut de boală Alzheimer [35], dar s-a asociat cu un risc mai mic de BP [45].

Mai există mecanisme care pot fi relevante Un studiu clinic mare a furnizat dovezi că lipidele și lipoproteinele pot afecta cascadele specifice de semnalizare ale neuronilor dopaminergici [25]. Alte studii arată că reciclarea colesterolului poate fi conectată cu BP [45], iar anumite gene sunt asociate cu un risc crescut de BP [54] sau sunt afectate în BP și modelele animale de BP [18].

Deși datele literaturii leagă colesterolul seric total și LDL cu BP [42.], cauza asocierii nu este cunoscută și este complicată în continuare prin compartimentarea în colesterol cerebral și periferic. Un studio al relației de cauzalitate potențială dintre nivelurile de colesterol circulante și BP, care a luat în considerare vârsta, sexul, polimorfismele APOE, istoricul de fumat, consumul de statine și mai multe polimorfisme genetice nucleotidice, a constatat că nivelele joase de colesterol total și LDL au fost asociate invers cu BP, ceea ce sugerează că nivelul de colesterol total și LDL circulant poate influența riscul de PD [67].

Un studiu recent a evaluat dacă metabolismul colesterolului cerebral este legat de BP, cuantificând în plasma nivelele unui metabolit al colesterolului cerebral, și al unui metabolit al colesterolului periferic. Datele au arătat că nivelele metabolitului cerebral a fost invers asociat cu BP (fiind mai mici) și a fost relativ stabil în timp, ceea ce sugerează că numeroasele asociații menționate anterior pot avea o bază mecanică [22].

Există multe mecanisme posibile care pot fi implicate. Colesterolul este esențial pentru sinaptogeneză și s-ar putea să existe un turnover compensator mai mare al colesterolului pentru repararea căilor neuronale lezate, de vreme ce postmortem la pacienții cu BP au fost constatate niveluri mai mari de metaboliți ai colesterolului în creier și mai mulți metaboliți catabolici ai colesterolului în lichidul cefalorahidian. În plus, metabolitului cerebral al colesterolului (S) 24-OH, care este format doar în creier și este considerat un modulator alosteric pozitiv al receptorului de glutamat N-metil-D-aspartat, este mai scăzut la pacienții cu BP. Într-adevăr, glutamatul poate activa alosteric enzima sintetică CYP46A1, crescând astfel producția de (S) 24-OH [38]. Reglarea descendentă a CYP46A1 duce la o scădere compensatorie a sintezei de coleste-

rol și la scăderea în consecință a geranilgeraniolului, un metabolit cheie pentru plasticitatea sinaptică [27]. Colesterolul are totuși multe funcții celulare și sunt necesare cercetări suplimentare pentru a elucidă mecanismele reale care pot fi implicate.

Există controverse cu privire la faptul că asocierea colesterol-BP este de fapt, rezultatul efectelor agenților de scădere a colesterolului (în special a statinelor), spre deosebire de un factor biologic legat de etiologia bolii. S-a sugerat că statinele sunt neuroprotectoare pentru BP [58]. Totuși, un studiu prospectiv de cohortă a constatat că utilizarea statinelor a fost asociată cu creșterea riscului ulterior de BP [20]. La fel, analiza bazei de date naționale MarketScan din SUA a constatat că utilizarea statinelor a fost asociată pozitiv cu un diagnostic de BP [33].

Concluzii.

Boala CV și BP împărtășesc procese biologice comune, în special inflamația, rezistența la insulină, metabolismul lipidelor și stresul oxidativ. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste procese sunt consecința factorilor de risc partajați. Există factori de risc modificabili, care sunt invers asociați atât cu boala CV, cât și cu BP, în special - activitatea fizică și consumul moderat de cafea, însă mecanismele prin care acestea sunt asociate cu BP nu sunt stabilite. Factorii de risc CV cu legături comune mai evidente cu BP (cum ar fi DZ, HTA și obezitatea, care împărtășesc stresul oxidativ și inflamația ca și mecanisme) încă nu sunt catalogați drept factori de risc pentru BP, ceea ce indică, probabil, asupra puterii asociațiilor lor cu BP.

Bibliografie:

1. Abbott SK, Li H, Munoz SS, et al. Altered ceramide acyl chain length and ceramide synthase gene expression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; **29**: 518-526.
2. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; **27**: 771-774; Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 48-57.
3. Alcalay RN, Mallett V, Vanderperre B, et al. SMPD1 mutations, activity, and alpha-synuclein accumulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 526-535.
4. Anchah L, Hassali MA, Lim MS, Ibrahim MI, Sim KH, Ong TK. Health related quality of life assessment in acute coronary syndrome patients: the effectiveness of early phase I cardiac rehabilitation. *Health Qual Life Outcomes* 2017; **15**: 10.
5. Andican G, Konukoglu D, Bozluolcay M, Bayulkem K, Firtiina S, Burcak G. Plasma oxidative and inflammatory markers in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2012; **112**: 155-159.

6. Arkadir D, Dinur T, Mullin S, et al. Trio approach reveals higher risk of PD in carriers of severe vs. mild GBA mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2018; **68**: 115-116.
7. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2008; **31**: 648-654.
8. BD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study.
9. Becker C, Jick SS, Meier CR. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 31-35.
10. Bienias K, Fiedorowicz A, Sadowska A, Prokopiuk S, Car H. Regulation of sphingomyelin metabolism. *Pharmacol Rep* 2016; **68**: 570-581.
11. Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 806-815.
12. Bjorkhem I. Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med* 2006; **260**: 493-508.
13. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2614-2623.
14. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; **15**: 585-594.
15. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; **16**: 559-565.
16. Davies NM, Windmeijer F, Martin RM, et al. Use of genotype frequencies in medicated groups to investigate prescribing practice: APOE and statins as a proof of principle. *Clin Chem* 2011; **57**: 502-510.
17. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: a record-linkage cohort study. *Neurology* 2018; **91**: e139-e142.
18. Domenger D, Dea D, Theroux L, Moquin L, Gratton A, Poirier J. The MPTP neurotoxic lesion model of Parkinson's disease activates the apolipoprotein E cascade in the mouse brain. *Exp Neurol* 2012; **233**: 513-522.
19. Federoff M, Jimenez-Rolando B, Nalls MA, Singleton AB. A large study reveals no association between APOE and Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; **46**: 389-392.
20. Huang X, Alonso A, Guo X, et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2015; **30**(4): 552-559.
21. Huang X, Auinger P, Eberly S, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS ONE* 2011; **6**: e22854.
22. Huang X, Sterling NW, Du G, et al. Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; **34**: 386-395.].
23. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Alcohol consumption and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2019; **266**(8): 1821-1834.
24. Kim WS, Halliday GM. Changes in sphingomyelin level affect alpha-synuclein and ABCA5 expression. *J Parkinsons Dis* 2012; **2**: 41-46.
25. Klemann C, Martens GJM, Sharma M, et al. Integrated molecular landscape of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2017; **3**: 14.
26. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimers Dement* 2018; **14**: 14060-1415.
27. Kotti T, Head DD, McKenna CE, Russell DW. Biphasic requirement for geranylgeraniol in hippocampal long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 11394-11399.
28. Lang AE, Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Mov Disord* 2018; **33**: 660-677.
29. Liang HW, Huang YP, Pan SL. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J* 2015; **169**: 508-514.
30. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018; **135**: 311-336.
31. Lin G, Wang L, Marcogliese PC, Bellen HJ. Sphingolipids in the pathogenesis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Trends Endocrinol Metab* 2019; **30**: 106-117.
32. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; **9**: 106-118.
33. Liu G, Sterling NW, Kong L, et al. Statins may facilitate Parkinson's disease: Insight gained from a large, national claims database. *Mov Disord* 2017; **32**: 913- 917.].
34. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Alcohol consumption, types of alcohol, and Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; **8**: e66452.
35. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 1200-1207.
36. Mahlkecht P, Sprenger F, Seppi K, Poewe W. Plasma fasting cholesterol profiles and age at onset in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; **30**: 1974-1975.
37. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 689-703.
38. Mast N, Anderson KW, Johnson KM, Phan TTN, Guengerich FP, Pikuleva IA. In vitro cytochrome P450 46A1 (CYP46A1) activation by neuroactive compounds. *J Biol Chem* 2017; **292**: 12934-12946.
39. Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001; **294**: 1354- 1357.
40. McCarter SJ, Teigen LM, McCarter AR, Benarroch EE, St Louis EK, Savica R. Low vitamin B12 and Parkinson disease: potential link to reduced cholin-

ergic transmission and severity of disease. *Mayo Clin Proc* 2019; **94**: 757-762.

41. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci* 2010; **293**: 82-86.

42. Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Doring F, et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov Disord* 2019; **34**: 67-77.

43. Motyl J, Strosznajder JB. Sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate receptors dependent signaling in neurodegenerative diseases. The promising target for neuroprotection in Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 2018; **70**: 1010-1014.

44. Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol* 2012; **2012**: 292598.

45. Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26**: 2253-2259.

46. Pfitzner A, Schondorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010; **4**: 706-716.

47. Prins BP, Abbasi A, Wong A, et al. Investigating the causal relationship of C-reactive protein with 32 complex somatic and psychiatric outcomes: a large-scale cross-consortium Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2016; **13**: e1001976.

48. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 2011; **57**: 1094-1100.

49. Rabelo LA, Ferreira FO, Nunes-Souza V, da Fonseca LJ, Goulart MO. Arginase as a critical prooxidant mediator in the binomial endothelial dysfunction-atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; **2015**: 924860.

50. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology* 2014; **83**: 1396-1402.

51. Sääksjärvi K, Knekt P, Mannisto S, Lyytinen J, Heliovaara M. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; **21**: 1148-1155.

52. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006; **37**: 1184-1188.

53. Shih IF, Starhof C, Lassen CF, Hansen J, Liew Z, Ritz B. Occupational and recreational physical activity and Parkinson's disease in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 2017; **43**: 210-216.

54. Singh NK, Banerjee BD, Bala K, Mitrabasu, Dung Dung AA, Chhillar N. APOE and LRPAP1 gene polymorphism and risk of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2014; **35**: 1075-1081.

55. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; **19**: 53-55.

56. Sterling NW, Lichtenstein M, Lee EY, et al. Higher plasma LDL-cholesterol is associated with preserved executive and fine motor functions in Parkinson's disease. *Ageing Dis* 2016; **7**: 237-245.

57. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2889-2934.

58. Tan EK, Tan LC. Holding on to statins in Parkinson disease. *Neurology* 2013; **81**: 406-407

59. Vicario A, Cerezo GH. At the heart of brain disorders-preventing cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol* 2015; **10**: 60-63.

60. Vikdahl M, Backman L, Johansson I, Forsgren L, Haglin L. Cardiovascular risk factors and the risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 2015; **69**: 729-733.

61. Wang DD, Toledo E, Hruby A, et al. Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED Trial (Prevencion con Dieta Mediterranea). *Circulation* 2017; **135**: 2028-2040.

62. Wang YL, Wang YT, Li JF, Zhang YZ, Yin HL, Han B. Body mass index and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0131778.

63. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; **256**: 493-498.

64. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, et al. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis. *Cell Metab* 2015; **22**: 266-278.

65. Xing Y, Tang Y, Zhao L, et al. Associations between plasma ceramides and cognitive and neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease dementia. *J Neurol Sci* 2016; **370**: 82-87.

66. You YK, Huang XR, Chen HY, Lyu XF, Liu HF, Lan HY. C-reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway. *Sci Rep* 2016; **6**: 26740.

67. Zhang L, Wang X, Wang M, et al. Circulating cholesterol levels may link to the factors influencing Parkinson's risk. *Front Neurol* 2017; **8**: 501.

CAUZELE GENETICE ASOCIATE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

^{1,4}Mariana SPRINCEAN - conf. univ., dr. psihol.,
^{2,4}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med.,
^{2,4}Cornelia CĂLCÎ - conf. univ., dr. șt. med.,
⁴Elena HALABUDENCO - medic genetician,
^{2,4}Nadejda LUPUȘOR - doctorand, neuropediatru,
^{2,4}Nineli REVENCO - prof. univ., dr. hab. șt. med.,
^{3,5}Stanislav GROPPA - Academician AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană,
²Departamentul de Pediatrie, ³Catedra Neurologie 2,
 IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
⁴IMSP Institutul Mamei și Copilului
⁵Centrul Național de Epileptologie

tel.: +373-69-889-800, mariana.sprincean@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Studiarea cauzelor genetice în apariția AVCI la copii reprezintă un subiect actual.

Scopul: realizarea unei analize ale cauzelor genetice asociate AVCI la copii nou-născuți și de vârstă pediatrică în cadrul unui studiu retro- și prospectiv pentru stabilirea etiologiei și optimizarea diagnosticului timpuriu.

Materiale și metode. În procesul investigației am cercetat cauzele genetice asociate cu AVCI la 458 de copii cu AVC în condițiile Republicii Moldova pe perioada anilor 2010-2019. A fost identificat grupul-țintă – 284 de copii cu AVCI diagnosticați în perioada data, dintre care cu AVCI de cauză genetică – 104 copii. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statutul somatic general, investigațiile neurodiagnostice (neurosonografia, electroencefalografia), neuroimagingele (imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată cerebrală).

Rezultate: S-a realizat studiul cauzelor genetice asociate cu AVCI la 104 copii, ce au constituit 36,6%. În structura cauzelor genetice s-au constatat: malformații congenitale de cord – 52 cazuri (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), sindroame genetice – 18 (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), siclemia – 5 (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), sindromul MELAS – 4 (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), erori înăscute de metabolism – 8 (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), sindromul Moyamoya – 4 (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), malformațiile cerebrovasculare – 7 (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), tulburările de coagulabilitate – 6 (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), altă etiologie – 180 cazuri (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26).

Concluzii: Etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar factorii genetici sunt numeroși și importanți. Cunoașterea cauzelor genetice contribuie la optimizarea diagnosticului timpuriu și strategiilor terapeutice în AVCI la copii.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral, ischemic, sindrom genetic, copil

Summary. Genetic causes associated with ischemic stroke in children

Introduction. Ischemic stroke (IS) is a rare disease in children and adolescents with a major impact on morbidity and mortality. The study of genetic causes of stroke in children is a current topic.

Aim of the study: An analysis of the genetic causes associated with IS in newborns and pediatric children using a retrospective as well as prospective study to establish the etiology and optimize early diagnosis.

Material and methods: We studied the genetic causes associated with IS in 458 children with stroke from the Republic of Moldova during the years 2010-2019. The target group was identified – 284 children with IS, of which with genetic causes were 104 children. The etiological diagnosis of IS included collection of historical data, e. g., prenatal history, maternal diseases, and history of pregnancy, perinatal and postnatal periods, neurological status and general somatic status, neurological investigations, i. e., neurosonography and electroencephalography, magnetic resonance imaging and brain computed tomography.

Results: The study of the genetic causes associated with IS comprises 104 children, which constituted 36.6%. In the structure of genetic causes were found congenital heart malformations – 52 cases (18.3%, 95_{CI} 13.21-17.99), genetic syndromes – 18 (6.3%, 95_{CI} 4.85-7, 75), sickle cell disease – 5 (1.8%, 95_{CI} 1.06-2.54), MELAS syndrome – 4 (1.4%, 95_{CI} -0.7-2.1), inborn errors of metabolism – 8 (2.8%, 95_{CI} 1.82-3.78), Moyamoya syndrome – 4 (1.4%, 95_{CI} -0.7-2.1), cerebrovascular malformations – 7 (2.5%, 95_{CI} 1.58-3.42), blood clotting disorders – 6 (2.1%, 95_{CI} 1.25-2.95), other etiologies – 180 cases (63.4%, 95_{CI} 60.54-66 26).

Conclusions: The etiology of IS in children is multifactorial, and genetic factors are numerous and important. Knowledge of genetic causes contributes to the optimization of early diagnosis and therapeutic strategies in IS in children.

Key-words: stroke, ischemic, genetic syndrome, children.

Резюме. Генетические причины ишемического инсульта у детей.

Введение. Ишемический инсульт у детей (ИИ) представляет собой редкую и недооцениваемую патологию у детей и подростков, оказывающую важное влияние на заболеваемость и смертность. Исследование генетических причин ИИ у детей представляет собой актуальную тему.

Цель: Проведение анализа генетических причин ИИ у новорождённых детей и детей педиатрического возраста в рамках ретро- и проспективного исследования для установления этиологии и оптимизации ранней диагностики.

Материалы и методы. В процессе исследования были изучены генетические причины ИИ у 458 детей с инсультом из Республики Молдова за период 2010 – 2019 гг. Была выявлена целевая группа – 284 детей с ИИ, диагностированных за указанный период, из которых с генетическими причинами ИИ было 104 ребёнка. Этиологическая диагностика ИИ включала сбор анамнестических данных (пренатальный период, сопутствующие заболевания у матери, течение беременности, перинатальный и постнатальный анамнез), неврологическое состояние и общий соматический статус, неврологические исследования (нейросонография, электроэнцефалография), неврологические визуализирующие исследования (магнитно-резонансная визуализация, компьютерная томография головного мозга).

Результаты: Было проведено исследование генетических причин ИИ у 104 детей, что составило 36,6%. В структуре генетических причин были выявлены: врождённые аномалии сердца – 52 случая (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), генетические синдромы – 18 (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), серповидноклеточная анемия – 5 (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), синдром MELAS – 4 (1,4%, 95_{CI} -0,7-2,1), врождённые ошибки метаболизма – 8 (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), синдром моямая – 4 (1,4%, 95_{CI} -0,7-2,1), аномалии сосудов мозга – 7 (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), нарушения свёртывания крови – 6 (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), прочие этиологии – 180 случаев (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26).

Заключение: Этиология ИИ у детей является мультифакториальной, генетические факторы многочисленны и важны. Знание генетических причин способствует оптимизации ранней диагностики и терапевтических стратегий ИИ у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ишемия, генетический синдром, ребёнок.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Incidența AVC pediatrică, potrivit mai multor studii, este de 2-13/ 100000 de copii pentru ACV ischemic, 1-5/ 100000 de copii pentru AVC hemoragic și 0,67/100000 de copii pentru tromboza sinusurilor venoase cerebrale. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile, cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. AVCI fetal apare între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCI perinatal este determinat de o leziune ischemică ce apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal [2].

Într-un studiu semnat de Poisson S.N. et al. a fost stabilit că AVCI la copii este de obicei împărțit în două grupe principale: AVCI perinatal (care apare înainte de vârsta de 28 de zile) și AVCI pediatric (de la 28 de zile la 18 ani). În această lucrare se menționează că printre cauzele AVCI la copii se regăsesc următoarele disfuncții: boli cardiace congenitale (malformațiile congenitale de cord), arteriopatia focală, disecția arterială cervicocefalică, boli reumatologice, metabolice sau genetice cum ar fi: arteriopatia autozomal-dominantă cerebrală metabolică cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatia (CADASIL); boala Fabry; homocisteinuria; MELAS (miopatie mitocon-

drială, encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral); sindromul Ehlers-Danlos (tipul IV); displazia fibromusculară, sindromul Marfan etc. [3].

Etiologia AVCI în copilărie este multifactorială [4]. Potrivit autorilor M.T. Mackay, M. Wiznitzer, S.L. Benedict ș.a., se evidențiază cinci grupuri principale de factori etiologici ai AVC pediatric: Boli ale sistemului sangvin (boala Shenlaine-Genocha, anemia aplastică, hemofilia, hemoglobinopatiile, leucemia, sindromul Von Hippel-Lindau); Diverse tipuri de trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii; Malformațiile congenitale de cord; Tulburările congenitale de metabolism; Vasculitele (vasculita reumatică, vasculita cerebrală primară, bolile Moyamoya, Takayasu, Behcet ș.a. [5].

Factorii de risc ai AVCI la copil și adolescent sunt diferiți față de AVCI la adult. Printre factorii etiologici ai AVCI la copii pot fi menționați: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, anomaliiile de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliiile arterio-venoase), malformațiile congenitale de cord, trombofiliile ereditare și dobândite, siclemia, tulburările metabolice, infecțiile virale herpetice și factorii de mediu [2]. Potrivit lui A. Kirton, G. de Veber, AVCI perinatal cel mai des apare pe fundalul următoarelor cauze etiologice: siclemia, neuroinfecțiile, malformațiile congenitale de cord, hiperhomocistei-

nemia, dehidratarea, tulburările de coagulare etc. [6]. AVCI neonatal cel mai des apare ca rezultat al ocluziei arterei cerebrale medii, mai rar se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și arterelor cerebrale anterioare și posterioare. La fel, în AVCI este posibilă afectarea câtorva artere ca rezultat al meningitei, emboliei, trombofiliei, arteriopatiilor, degradării unui tromb mare în câțiva mici.

Scopul: realizarea unei analize ale cauzelor genetice asociate AVCI la copii nou-născuți și de vârstă pediatrică în cadrul unui studiu retro- și prospectiv pentru stabilirea etiologiei și optimizarea diagnosticului timpuriu.

Materiale și metode. În procesul investigației am cercetat cauzele genetice asociate cu AVCI la 458 de copii cu AVC în condițiile Republicii Moldova pe perioada anilor 2010-2019. A fost identificat grupul-țintă - 284 de copii cu AVCI diagnosticați în perioada data, dintre care cu AVCI de cauză genetică - 104 copii. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statutul somatic general, investigațiile neurodiagnostice (neurosonografia, electroencefalografia), neuroimagismele (imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată cerebrală).

Rezultate: A fost realizat un studiu retro- și prospectiv al unui eșantion de 458 de copii din Republica Moldova care au suportat AVC în perioada 2010-2019. Metodele de diagnostic clinic și imagistic au permis depistarea AVCI la copii începând cu cele mai timpurii etape de dezvoltare ontogenetică. Vârsta copiilor incluși în studiu a fost cuprinsă între cea de nou-născut până la 18 ani. Au fost selectați 284 de copii cu AVCI, în cazul cărora a fost realizată analiza etiologiei și factorilor de risc pentru diagnosticarea cauzelor genetice. Astfel, s-a realizat studiul sindroa-

melor genetice asociate cu AVCI la 104 copii, ceea ce a constituit 36.6% (fig. 1).

În structura cauzelor genetice asociate AVCI la copii s-au constatat: malformații congenitale de cord - 52 cazuri (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), sindroame genetice - 18 cazuri (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), siclemia - 5 cazuri (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), sindromul MELAS - 4 cazuri (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), erori înnăscute de metabolism - 8 cazuri (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), sindromul Moyamoya - 4 cazuri (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), malformațiile cerebrovasculare - 7 cazuri (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), tulburările de coagulabilitate - 6 cazuri (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), altă etiologie - 180 cazuri (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26), (tab. 1).

Tabelul 1.

Cauzele genetice asociate AVCI la copii

Etiologia AVCI	Nr. Abs.	%, 95_{CI}
Malformații congenitale de cord	52	18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99
Sindroame genetice	18	6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75
Siclemia	5	1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54
Sdr. MELAS	4	1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1
Erori înnăscute de metabolism	8	2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78
Sindr. Moyamoya	4	1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1
Malformații cerebrovasculare	7	2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42
Tulburări de coagulabilitate	6	2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95
Altă etiologie	180	63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26

Factorii genetici și sindromul Moyamoya. Arteriopatiile determinate genetic sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca o cauză a AVCI pentru

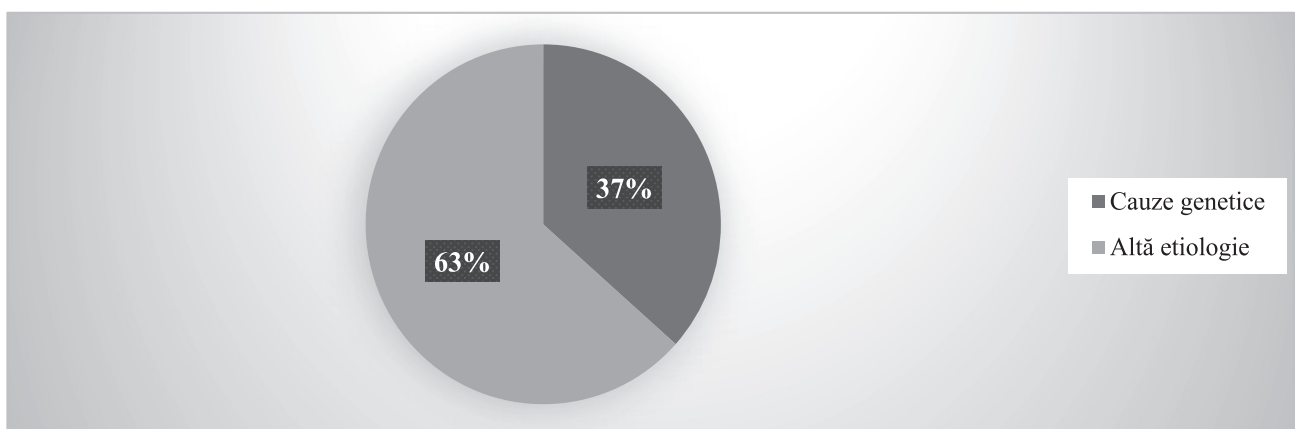


Figura 1. Cauze genetice și non-genetice în AVCI la copii

copii. Lista continuă să se extindă, inclusiv mutațiile COL4A1, ACTA2 și pericentrină (MOPD2) și sindroame precum Alagille și PHACE. Cel mai studiat sindrom este boala Moyamoya, care se caracterizează printr-o stenoză progresivă, de obicei, bilaterală sau ocluzia arterelor carotide interne intracraniene, care implică arterele cerebrale anterioare și mediale. Cauza bolii MMD o constituie mutațiile în gena RNF213 și alte mutații ale BRCC3 / MTCP1 și GUCY1A3 [7]. În studiul realizat de noi, la 1,4%, $95_{CI} - 0,7-2,1$ dintre copii s-a diagnosticat sindromul Moyamoya asociat cu AVCI.

Coagulopatiile ereditare și trombofilia. Una sau mai multe stări protrombotice au fost identificate la un număr de la 20 până la 50% dintre copiii care au prezentat AVCI [8]. Principalele mutații asociate cu stări protrombotice sunt descrise în factorul V Leiden, protrombină G20210A, metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR; C677 T și A1298 C), proteina C, proteina S, antitrombină și lipoproteină (a) [9]. Majoritatea experților în AVC consideră că coagulopatia reprezintă un potențial factor de risc pentru un AVC care funcționează, de obicei, în combinație cu alți factori, în loc să fie un mecanism cauzal independent. Astfel, este rezonabil să se caute stările protrombotice mai frecvente la pacienții cu un alt factor de risc de AVC identificat și la pacienții cu istoric de AVC ischemic sau trombotic (în acest caz, contraceptivele orale pot fi întrerupte la adolescenți). Dacă se constată că homocisteina este ridicată, ar putea fi luată în considerare dieta specifică sau suplimentarea cu folat, vitamina B6 sau vitamina B12 și, în general, pacienții care au tendință protrombotică trebuie să fie adresați unui hematolog [9]. În această cercetare, iar la 2,8%, $95_{CI} 1,82-3,78$ dintre copiii care au suportat AVCI s-au determinat coagulopatii ereditare și trombofilie.

Copiii cu *siclemie* reprezintă un alt grup important de pacienți cu risc ridicat de arteriopatii și AVCI. Înainte de strategiile moderne de prevenire primară, până la 11% dintre copiii cu boală cardiacă au avut un AVC clinic până la vârsta de 20 de ani. În 1992, Dopplerul transcranial (TCD) s-a dovedit a fi eficient în identificarea pacienților cu siclemie cu un risc ridicat de AVC, iar în prezent prevenirea primară este posibilă prin transfuzii cronice de celule roșii la pacienții cu siclemie cu viteză crescută de TCD. Această abordare a scăzut prevalența AVC cu aproximativ 1% [10]. În studiul nostru 5 copii, ce au constituit 1,8%, $95_{CI} 1,06-2,54$ au avut siclemie asociată cu AVCI.

AVCI în tulburările metabolice sunt rare, dar importante pentru copii. Epuizarea energiei duce la leziuni ischemice în tulburări mitocondriale. În tulburările ciclului, depozitele toxice duc la distrugerea țesutului cerebral. Din acest motiv, AVCI în tulburările metabolice nu apar într-un anumit teritoriu vascular (MELAS, de exemplu, arată o predilecție pentru AVC în zona occipitală). Alte probleme metabolice, cum ar fi boala Fabry, duc la o arteriopatie focală [11]. Reieșind din datele studiului prezentat 6,3%, $95_{CI} 4,85-7,75$ dintre copii au avut diferite boli genetice, inclusiv homocisteinurie, tulburările metabolice s-au întâlnit în 2,8%, $95_{CI} 1,82-3,78$. 2,5%, $95_{CI} 1,58-3,42$ dintre copii cercetați în actualul studiu au avut malformații cerebrovasculare.

Boala cardiacă este încă recunoscută drept un factor de risc presupus pentru AVCI, care prezintă o frecvență ridicată în seria de cazuri (19% dintre copiii cu tromboză arterială, conform Registrului canadian de AVC ischemic canadian) [3]. Leziunile cardiace congenitale complexe, cu șocuri de la dreapta la stân-

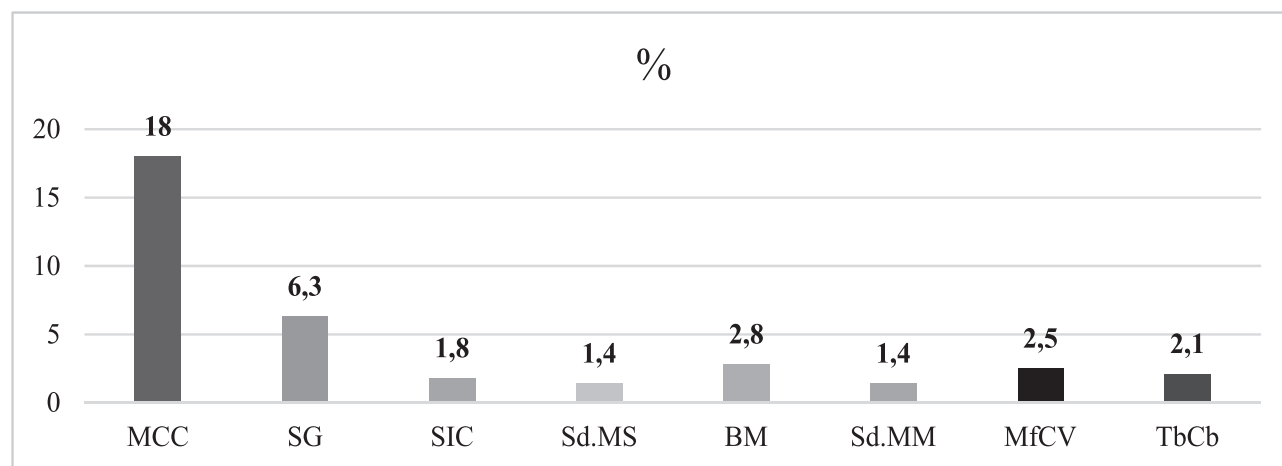


Figura 2. Cauzele genetice la copiii cu AVCI

Notă: MCC – malformații congenitale de cord, SG – sindroame genetice, SIC – siclemia, Sd. MS – sindromul MELAS, BM – boli metabolice, Sd. MM – sindromul Moyamoya, MfCV – malformații cerebrovasculare, TbCb – tulburări de coagulabilitate.

ga și cianoză sunt în special predispușe la provocarea unui AVCI (mai ales dacă nu este corectat sau în perioada perioperatorie), dar AVCI a fost descris și la copiii cu alte leziuni congenitale cardiace și ocazional cu tulburări ale miocardului sau ale valvelor cardiace [12]. În studiul realizat factorul cardiac determinat de malformațiile congenitale de cord a fost întâlnit în 18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99.

Caz clinic

Raportăm cazul unei fete de 16 ani, care a fost internată în data de 06.10.2014 la IMSP Institutul Mamei și Copilului prezentând următoarele acuze: slăbiciune musculară în membrul superior și inferior drept, dereglări de mers, senzație de furnicături la nivelul degetelor ambelor mâini, pierderea capacității de apucare și tulburări de coordonare pe dreapta, vorbire monotonă, răspuns întârziat la întrebări, scăderea memoriei, cefalee difuză, artralgiile moderate în genunchi și în articulațiile talocrurale, radiocarpene și interfalangiene proximale cu tumefierea lor, redoare matinală circa 30 min, febră (39°C, preponderent seara, timp de 6 zile), slăbiciune generală.

Istoricul bolii: Pacienta se considera bolnavă de circa 2 săptămâni (din 24 septembrie 2014), prezenta simptomele menționate mai sus, acestea agravându-se progresiv.

Antecedente personale fiziologice. Este primul copil în familie, născută dintr-o sarcină fiziologică finalizată printr-o naștere eutocică, la termen, cu greutatea 3100 g și scorul APGAR 7/8, fără semne de suferință perinatală. Dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei până la 14 ani. A absolvit gimnaziul (9 clase).

Antecedente eredocolaterale negative. Fratele mai mic este sănătos.

În urma investigării cazului de către mai mulți medici-specialiști (neurolog, reumatolog, genetician, nefrolog) s-a stabilit diagnosticul clinic: Maladie difuză a țesutului conjunctiv. Lupus eritematos sistemic, evoluție acută gradul II. Sindrom antifosfolipidic. AVC mixt acut în bazinul ACP și ACM pe stânga cu hemipareză pe dreapta. Afectarea SNC – vasculită cerebrală difuză cu component hemoragic și ischemic la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și talamus pe stânga. Hematom subdural în emisfera dreaptă, multiple microhemoragii. Insuficiența cardiacă CF II NYHA. Anemie carențială grad III. Insuficiență renală gr. I.

Examenul clinic la internare relevă următoarele dereglări:

Starea generală: gravă, stabilă.

Inspecția: Tegumentele palide, uscate, sindrom Raynaud moderat. Rash malar moderat, buzele us-

cate cu fisuri. Pastozitate moderată a membrelor inferioare. Tumefierea și limitarea mișcărilor în articulațiile interfalangiene, metacarpofalangiene, coate, genunchi și articulațiile talocrurale.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri absente.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, bradiaritmice, suflu sistolic la apex.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpare. Ficatul se palpează sub rebordul costal +2 cm, splina nu se palpează.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 14-15 puncte. NIHSS: 6 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe dreapta. În piciorul drept se atestă la proba Barre o ușoară balansare. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, 4p - membrul superior drept, 3p - membrul inferior drept. În poza Romberg - instabilitate. Mersul dereglat, piciorul drept îl trage după sine. Probele de coordonare îndeplinește incorect pe dreapta. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.

La examenul clinic efectuat în dinamică, peste 3 săptămâni de la debut se atestă:

Starea generală: foarte gravă, pericol pentru viață.

Inspecția: Tegumentele palide, uscate. Rash malar moderat. Umbre sub ochi, erupții hemoragice petesiale la nivelul extremităților superioare, vasculită în așchii periunghial. Erupții hemoragice pe plante bilateral, pe trunchi antero-superior, în cavitatea bucală. Pastozitate a membrelor inferioare. Ganglionii limfatici periferici măriți: 1,5-2 cm.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri sibilante.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, suflu sistolic în toate punctele de auscultatie. Tendința spre bradicardie. Instabilitate hemodinamică – periodic hipotensiune.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu amprenta dentară. Ficatul se palpează +2 cm sub rebordul costal, splina la rebordul costal stâng.

Aparatul urogenital: Diureza diminuată (2,5 ml/kg/h). Semnul Giordano pozitiv bilateral.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 13-14 puncte. NIHSS: 7 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe dreapta. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, 3p - membrul superior drept, 2p - membrul inferior drept. Proba Romberg - nestabil. Mersul imposibil de evaluat. Probele de coordonare nu îndeplinește. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.

Prezentăm explorările paraclinice:

Investigațiile de laborator (la internare): VSH=58 mm/h, Fibrinogen 4,8 g/l, Proteina C reactivă= 24

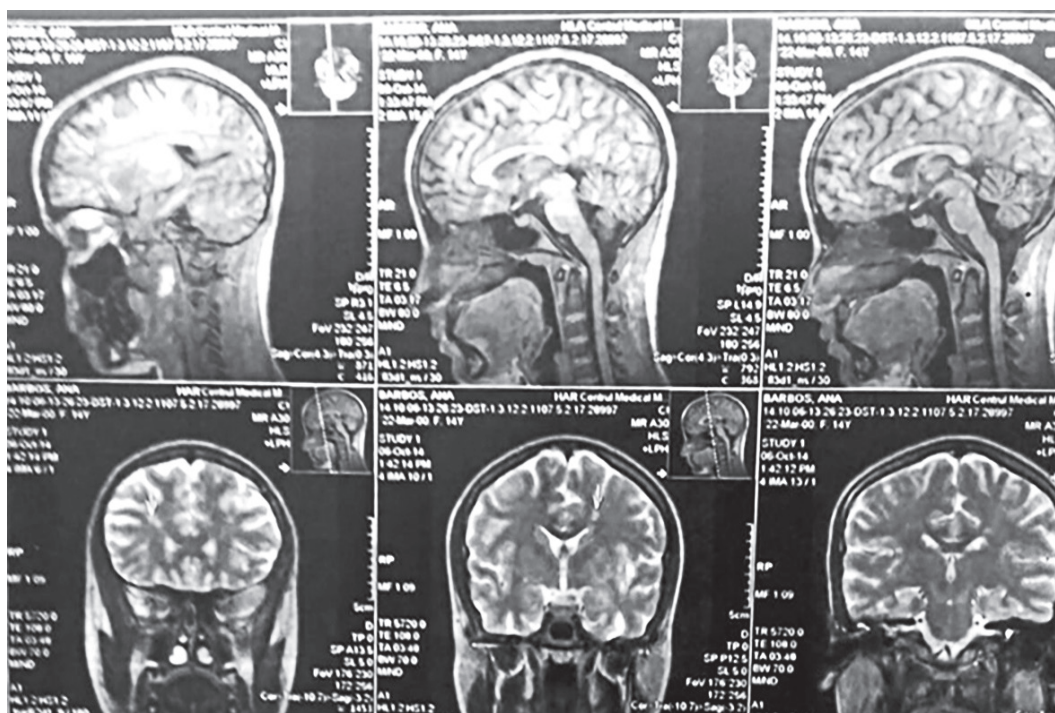


Figura 3. RMN cerebral (06.10.2014)

mg/l, ASL-O = 200 U/ml, Proteina totală = 45 g/l, Ureea = 26.4 mmol/l, Creatinina = 245 μ mol/l. Frațiile complementului C3 și C4 sunt scăzute, dar se atestă creșteri semnificative ale ANA, Ac anticardiolipinici (IgM și IgG) și Ac antifosfolipidici (IgM și IgG). S-a efectuat echilibrul acido-bazic (19.10.2014) – acidoză metabolică compensată; masa eritocitară – 10 ml/kg (Anemie gradul III); Proba Neciporencu (21.10.2014): leucocitele acoperă tot câmpul de vedere; rata filtrării glomerulare: 79 ml/min/1,73m².

Investigațiile instrumentale:

RMN cerebrală (figura 3), data examinării: 06.10.2014. Concluzie: Semne pentru focare multiple localizate preponderent în substanța albă a lobilor frontali, care pot fi caracteristice unui proces demielinizant. Mastoidită pe dreapta.

RMN cerebral (figura 4), data examinării: 27.10.2014. Concluzie: Date sugestive pentru vasculită cerebrală difuză prezentată prin multiple arii de ischemie cu component hemoragic la nivelul lobilor parieto-occipital bilateral și la nivelul talamusului pe stânga (8×16mm). Hematom subdural subacut – cronic la nivelul emisferei drepte, cu diametrul transvers până la 18 mm parieto-occipital pe linia mediană. Multiple microhemoragii.

CT cerebral, data examinării 06.10.2014. Concluzie: Modificări patologice intracerebrale nu se vizualizează.

EEG, data examinării 23.10.2014. Concluzie: Schimbări moderate a activității bioelectrice a cre-

ierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predominant unde delta de amplitudine joasă pe care se suprapune ritm beta, probele funcționale cu aceleași schimbări – semne de disfuncție la nivelul structurilor tronculare. Epifenomene, asimetrie i/c pe traseul dat nu s-au depistat.

Biopsie renală, data examinării 12.11.2014. Concluzie: Modificările atestate pledează pentru glomerulonefrită acută proliferativă lobulară mezangio-capilară cu sindrom nefrotic.

În urma examenului clinic și paraclinic la pacientă s-au evidențiat următoarele criterii caracteristice LES: rash malar, fotosensibilitate, ulceratii orale, artrită, nefrită lupică cu evoluție rapid progresivă, anemie gr. III, manifestări neurologice (AVC), alopecie, anticorpi antinucleari (ANA), sindrom antifosfolipidic, scăderea C3 și C4.

Tratamentul urmat în staționar:

Terapie cu steroizi: Prednisolon per os, inițial 32 mg/zi, apoi 27,5 mg/zi.

Pulsterapie combinată cu Ciclofosfan 200 mg și Metilprednisolon 500 mg; antibioticoterapie: Ceftriaxon, Cefoperazon, Prepenem, gastroprotectoare; dezagregante: Dipyridamol, anticoagulante: Fraxiparina apoi Warfarex, antiinflamatoare per os, i/m: Diclofenac apoi Meloxicam, antihipertensive: IEC, diuretice: Spironolactona, enterosorbentți, antimicotice, anticonvulsivante: Phenobarbital, Eritropoetină 2000 U s/c.

În urma agravării stării de sănătate a pacientei s-au luat toate măsurile de rigoare pentru a corija

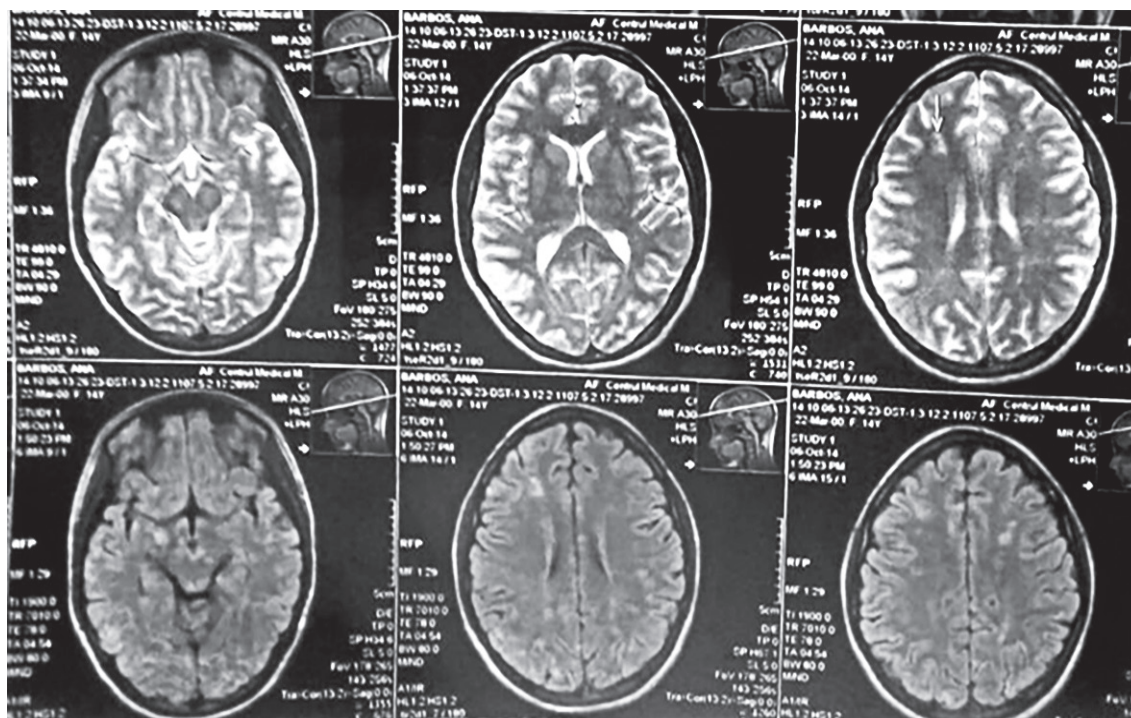


Figura 4. RMN cerebral (27.10.2014)

și menține indicii vitali, ceea ce a dus la ameliorare treptată. Pacienta se externează la domiciliu în data de 18.12.2014, fiind la evidența medicului de familie și specialiștii de profil.

Investigații efectuate în dinamică:

RMN cerebral, data examinării 15.07.2016. Concluzie: multiple arii de encefalomalacie pe conturul giral parietooccipital, bilateral. Defect lacunar (cu imbițiție Ca/hemosiderină), parietal pe stânga (11x17 mm). Depuneri focale de Ca/hemosiderină, parasagital pe dreapta, parietooccipital și subdural, pe conturul lobului occipital bazal pe dreapta (în strat 4 mm). Multiple micro/macrohemoragii vechi.

Ecocardiografie, data examinării 01.12.2016. Concluzie: Vegetații Libman - Sacks pe valva mitrală. Insuficiență mitrală de gradul II. Alte devieri nu s-au depistat.

USG al articulațiilor genunchilor, data investigației 12.12.2016. Concluzie: Semne ecografice artrită reumatoidă (Sinovită proliferativă activă, activitate moderată, numărul eroziunilor active 4). Lichid intraarticular în cantități mari. Leziune degenerativă a ambelor meniscuri. Chist Baker vechi din stânga.

La momentul actual pacienta prezintă unele sechele după AVCI suportat, se află la domiciliu, fiind supravegheată de către rude, medicul de familie și asistentul social. Este încadrată în tratamentul de reabilitare la diverse centre de recuperare.

Discuții: Descoperirile din domeniul medicinei, neurologiei și din genetică, care au confirmat rolul major al mutațiilor genice în etiologia AVCI la co-

pii, au schimbat cardinal viziunea multor specialiști. Potrivit lui N.B. McDonnell, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. DEȚC pot avea manifestări severe, sunt relativ frecvente și suficient înțelese la nivel molecular, pentru a asigura paradigme utile unui număr de boli asociate [13]. În timp ce unele dintre aceste boli au fost recunoscute zeci de ani drept cauze ale AVC, cum ar fi sindromul Ehlers-Danlos, tipul vascular, altele au ajuns recent în atenție ca fiind implicate în patogeneza AVC, cum ar fi cele legate de colagenul de tip IV. Dintre cele mai frecvente DEȚC menționăm: sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, displazia spondiloepifizală, acondrogeneza, sindr. Stickler, angiopatia ereditară, sindr. Alport, hematuria familială benignă etc., acestea fiind cauzate de mutații în genele colagenului și ale matricei extracelulare. Spre exemplu, mutațiile în gena COL4A1 sunt considerate a fi cauza anomaliilor vaselor mici la adulții care prezintă AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală [13]. În studiul nostru 6,3% cazuri (95_{CI} 4,85-7,75) au avut diverse DEȚC, ceea ce este similar cu datele literaturii de specialitate.

Cercetând *sindromul Ehlers-Danlos (SED)*, A. De Paepe, F. Malfait au obținut rezultate relevante privind riscul acestui sindrom în etiologia AVCI la copii. *SED* reprezintă un grup eterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care reprezintă diferite tipuri de colagen (I,

III, V etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [14]. Cercetătorii A. Karaa, J.M. Stoler menționează că SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor care controlează sinteza și metabolismul collagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, pacienții cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare cu risc de AVCI la copii [15]. Reieșind din datele cercetării noastre, 2 copii cu SED, forma vasculară, au suportat AVCI, ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate.

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [13]. În matrice moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrili, aceștia devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine. Pacienții cu sindromul Marfan prezintă următoarele manifestări clinice: arahnodactilia, membrele extrem de lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei vertebrale, pectus excavatum sau carinatum, dilatația aortică, prolapsul de valvă mitrală, anevrism de aortă, luxație de cristalini, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom. Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [16]. Au fost, de asemenea, raportate disecții spontane limitate la artera carotidă comună sau internă. Într-un studiu retrospectiv, R.J. Wityk și colab. au descris un eveniment neurovascular la aproximativ 3,5% dintre pacienții cu Marfan, dintre care majoritatea au prezentat atac ischemic tranzitor (65%), AVCI (cel mai adesea cardioembolic, 10%), infarct al măduvei spinării (10%), hematom subdural (10%) sau hemoragie subarahnoidiană (5%) [17]. Nu a fost stabilită o relație concludentă între SM și anevrismele intracraniene. AVC în sindromul Marfan se întâlnește foarte rar, însă, în cercetarea noastră, AVCI s-a constatat la 2 copii.

M.F. Carrette, C. Nedelcu, M. Tassart, cercetând riscul apariției AVCI la copiii cu *teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu)*, o tulburare genetică autozomal-dominantă care duce la formarea anormală a vaselor de sânge în piele, mucoase și adesea în organe ca plămâni, ficatul și creierul, au constatat că AVCI apare ca o complicație majoră în 10 până la 19% din cazuri de pacienți cu sindromul Osler-Weber-Rendu [18]. Embolismul paradoxal datorat malformațiilor arteriovenoase pulmonare este principalul mecanism al AVCI la pacienții

cu telangiectazie hemoragică ereditară. Din numărul total de DEȚC asociate cu AVCI realizat în studiul nostru, sindromul Osler-Weber-Rendu a fost diagnosticat într-un singur caz.

În studiile efectuate de R. Schiffmann, M. Fuller, L.A. Clarke se menționează că AVCI este o manifestare clinică comună și gravă a bolii Fabry, o afecțiune ereditară X-lincată caracterizată printr-o tulburare de stocare lizozomală cauzată de deficiența activității alfa-galactozidazei [19]. La un copil cu AVCI din cercetarea noastră a fost diagnosticată boala Fabry.

În lucrările publicate de cercetătorii G.N. Gallus, M.T. Dotti, A. Federico este oglindită legătura dintre *xantomatoza cerebrotendinoasă* – o tulburare ereditară datorată mutațiilor genei CYP27A1, caracterizată prin depozitarea anormală a lipidelor în multe zone ale corpului, și AVCI la copii [20]. Autorii menționează că persoanele cu această tulburare nu pot descompune în mod eficient anumite lipide (cum ar fi colesterolul), astfel încât aceste grăsimi formează noduli galbeni grași, numiți xantomi, care se acumulează în organism, în special în creier și în tendoane, cu risc de AVCI. Simptomele pot include diaree, cataractă și probleme neurologice progresive, cum ar fi epilepsie, tulburări de mișcare, disartrie, tulburări de sensibilitate, neuropatie periferică, halucinații și depresie. Alte simptome pot include oase fragile care sunt predispușe la fracturi și un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă sau pulmonară din cauza acumulării lipidelor [21]. Conform rezultatelor studiului nostru, xantomatoza cerebrotendinoasă asociată AVCI a fost constatată la un copil de 16 ani.

Lupusul eritematos sistemic (LES) asociat AVCI este de obicei asociat cu un prognostic slab. Cu toate acestea, există puține tratamente eficiente pentru LES. În cazul descris în articol, leziunile cerebrale ale pacientului au fost îmbunătățite rapid după două ședințe de tratament imunosupresor. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cronică cu un spectru larg de prezentări clinice. LES asociat AVCI prezintă simptome eterogene, cum ar fi dureri de cap, tulburări cognitive, pierderi de memorie, convulsii și AVCI, care contribuie considerabil la morbiditate și mortalitate [22]. Dezvoltarea și deteriorarea LES sunt asociate cu formarea unui număr mare de autoanticorpi și complexe imune circulante în organism, care ar putea provoca leziuni cerebrale severe și chiar pot pune în pericol viața. Inhibarea sau eliminarea autoanticorpilor patogeni ar putea preveni rezultatele lor patologice. LES asociat AVCI trebuie tratat cu agenți imunosupresori și biologici [22]. Cu toate acestea, unii pacienți nu sunt sensibili la aceste medicamente. Am prezentat un caz de LES asociat AVCI, care în urma tratamentului administrat a avut o evoluție pozitivă. O ameliorare semnificativă a mani-

festărilor, confirmată la examenul prin imagistică cerebrală, a fost observată după tratamentele complete și la pacienta din studiul nostru.

Sinteza datelor proprii și a datelor din literatura de specialitate ne-au permis să sintetizăm că în etiologia AVCI la copii un rol aparte revine cauzelor genetice și anume a unor mutații genice. Datele literaturii denotă prezența unor gene ale sistemului de coagulare a sângelui care sporesc riscul AVCI la copii. Cele mai semnificative în patogeneza AVC sunt mutațiile genelor protrombinei, factorului Leiden și genelor care reglează metabolismul homocisteinei. Frecvența totală a acestor gene la pacienții cu AVCI este de 2,14 ori mai mare decât la copiii sănătoși.

Integrina Alpha-2, glicoproteina 1a, Polimorfism 807 C-> T reprezintă subunități din familia receptorilor trombocitelor adezive. Prezența polimorfismelor poate duce la modificarea vitezei de adeziune și predispoziția genetică la dezvoltarea bolilor cardiovasculare, tromboembolism venos, tromboză, infarct miocardic. Incidența în populație este de 5-7%. Varianta homozigotă a mutației corespunde unei creșteri de 3 ori a riscului de infarct miocardic [23].

Receptorul plachetar al fibrinogenului, glicoproteina Za. Polimorfismul L3PP (T-> C). Gena receptorului de fibrinogen plachetar codifică subunitatea beta-3 a complexului de integrină al receptorului plachetar de suprafață, cunoscută sub numele de glicoproteină Za, implicată în aderență și semnalizare. Oferă o legătură între trombocite și fibrinogen în plasma de sânge, ceea ce duce la agregarea rapidă a trombocitelor și, prin urmare, la o refacere ulterioară a suprafeței deteriorate a epitelului [24]. Mutația duce la o tendință crescută a trombocitelor spre agregare, care provoacă un risc de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct miocardic) și boli tromboembolice. Poate fi cauza trombocitopeniei neonatale. Incidența în populațiile europene este de 8-15%. La pacienții cu această variantă de mutație se observă deseori eficacitatea scăzută a aspirinei ca medicament trombolitic. Efectul polimorfismului determină o creștere de 3 ori a riscului de a dezvolta boli cardiovasculare și se caracterizează printr-un debut precoce până la vârsta de 60 de ani.

Glicoproteina trombocitară 1B Polimorfismul 5T -> G glicoproteina 1b („polimorfismul Kozak”). Glicoproteina 1b este o subunitate a unui receptor plachetar de tip neintegrat. Deteriorarea suprafeței plăcii aterosclerotice, precum și peretele normal al vasului duc la eliberarea de proteine adezive din subendoteliu, cum ar fi glicoproteina cu greutate moleculară mare – factorul von Willebrand, colagen, fibronectină și laminină. Interacțiunea receptorilor trombocitari cu aceștia duce la atașarea trombocitelor de peretele

vasului deteriorat și la activarea acestora. Principala proteină subendotelială care aderă la trombocite este factorul von Willebrand. Receptorul trombocitelor care interacționează cu acest factor este 1b. O modificare a genei duce la o modificare a vitezei de aderență a trombocitelor. Prezența unei variante homozigote corespunde unei creșteri aproape duble a riscului de reparație a infarctului miocardic la pacienți. Mutația are loc cu o frecvență de 20-30% și este un marker al bolilor cardiovasculare. Disfuncția glicoproteinei 1b este una dintre cauzele sindromului Bernard-Soulier și ale bolii von Willebrand. [25].

Polimorfismul genei de fibrinogen ->A-455. Mutația -455 beta-fibrinogen este însoțită de o expresie genică crescută, ceea ce duce la o creștere a nivelului de fibrinogen în sânge și, respectiv, crește probabilitatea formării cheagurilor de sânge. Mutația este însoțită de un conținut crescut de fibrinogen în sânge, care provoacă boli tromboembolice, accident vascular cerebral, boli cardiovasculare. Prevalența în populația de rasă europeană este de 5-10%, crește riscul de AVCI de 23 de ori, cu un conținut crescut de fibrinogen în sânge. În combinație cu hipertensiunea arterială, riscul crește de 4 ori. Accidentele vasculare cerebrale se caracterizează prin leziuni multifocale: infarcturi lacunare multiple [26].

Inhibitorul activatorului de plasminogen, polimorfismul -675 5C-> 4C. Este una dintre principalele componente ale sistemului sangvin trombolitic (anticoagulant), fiind o componentă centrală a sistemului fibrinolitic. Reglează activatorii plasminogenului țesutului \ urokinazei. Persoanele ce posedă acest polimorfism au o predispoziție genetică la dezvoltarea trombozei venei portale, tromboza organelor interne și a altor tromboembolisme, boli cardiace ischemice, infarct miocardic, obezitate. O mutație heterozigotă se poate manifesta fenotipic ca o tendință de scădere a activității sistemului trombolitic din sânge și o creștere a trombozei, mai accentuată pentru tromboza organelor interne și a venei porte. Apariția în populație a unei forme homozigote este de 5-8%, crește riscul de tromboză de 1,7 ori, riscul unei predispoziții familiale la boli coronariene de 1,6 ori [26].

Mutația Leiden 1691 G-> A Factorul de coagulare V (F5). Factorul de coagulare V este un co-factor proteic în formarea trombinei din protrombină. Polimorfismul G1691A Leiden (substituția de aminoacizi Arg (R) -> Gin (Q) la poziția 506) provoacă o tendință spre tromboză și poate duce la tromboembolism arterial, infarct miocardic și accident vascular cerebral, crește riscul de tromboză venoasă primară și recurentă. Această mutație punctuală a factorului de coagulare V care codifică gena conferă rezistență formei active a factorului V la efectul de clivaj al

unei enzime de reglementare specializate, proteina C, care duce la hipercoagulare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-6%. În cazul transportului heterozigot, riscul de tromboză și tromboembolism crește de 6-9 ori, în cazul transportului homozigot, riscul crește de 80 de ori. În cazul pacienților cu mutație crește riscul de a dezvolta tromboză ca o complicație a leziunilor și a operațiilor. Se exprimă prin tromboză venoasă recurentă, tromboembolism la o vârstă fragedă (riscul de tromboză repetată crește de 3-6 ori, riscul de tromboză a vaselor cerebrale crește de 30 de ori) [26]. De menționat că riscul de a dezvolta tromboză venoasă crește de 8 ori atunci când este combinat cu o mutație a genei MTNRJ. Efectul mutației este mult influențat de fumat, crescând riscul de tromboză. La femei, duce la avort spontan sau avort în stadii incipiente (riscul de a nu purta o sarcină, încetarea precoce a sarcinii crește de 3 ori). Pentru pacienții cu VTE cu mutație Leiden se recomandă o terapie anticoagulantă de durată mai lungă comparativ cu pacienții cu factor V normal [27].

Polimorfismul protrombinei 20210 C-> O. Protrombina (factorul de coagulare II sau P2) este una dintre componentele principale ale sistemului de coagulare a sângelui. În timpul clivajului enzimatic al protrombinei se formează trombina. Această reacție este prima etapă a formării cheagurilor de sânge. Mutația genei protrombinei 020210A se caracterizează prin înlocuirea nucleotidei de guanină (C) cu nucleotida de adenină (A) la poziția 20210. Datorită exprimării crescute a genei, nivelul protrombinei poate fi de 1,5-2 ori mai mare decât cel normal. Mutația este moștenită într-o manieră dominantă autozomală. Prin urmare, trombofilia apare chiar și într-un purtător heterozigot al unei gene modificate. Există tulburări în sistemul de coagulare a sângelui, care duc la boli cardiovasculare (atac de cord) și tromboză. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-3%. Mutația crește riscul de infarct miocardic de 5 ori la 51 de ani, la femei, vârsta la care se poate produce primul episod de infarct miocardic variază de la 18 la 44 de ani. Fumatul asociat cu acest genotip crește riscul de infarct miocardic de 40 de ori. Riscul de tromboză venoasă crește de 3 ori. Riscul de tromboză este crescut pentru toate vârstele și pentru ambele sexe. Adesea combinat cu mutația Leiden, agravează prognosticul trombotic, adăugând complicații caracteristice acestei mutații. O mutație poate provoca insuficiența fetoplacentară, nepurtând o sarcină, moarte intrauterină sau retard de creștere a fătului. Analiza genetică clinică a mutației Leiden și a mutației C20210A este necesară, având în vedere diferitele riscuri pentru purtătorii homozigoti și heterozigoti. Femeile cu istoric familial de tromboze homozigote pentru mutația Leiden și mutația

protrombinei C20210A, mutația proteinei C sau o combinație a acestora au nevoie de terapie anticoagulantă cu heparine cu greutate moleculară mică de la începutul celui de-al doilea trimestru de sarcină [26].

Factorul de coagulare VII. Polimorfismul Arg-353Gln (10976 G-> A). Participă la formarea unui cheag de sânge prin interacțiunea cu factorul III și activarea factorilor IX și X ai sistemului de coagulare a sângelui. Varianta 353 Gln (10976A) duce la o scădere a expresiei genei factorului VII și este un factor protector în dezvoltarea trombozei și a infarctului miocardic. Prezența unei mutații duce la scăderea cu 30% a factorului VII în sânge și la un risc de două ori mai mic de boli cardiovasculare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 10-20%. Reduce probabilitatea de infarct miocardic de 2 ori, chiar și în prezența aterosclerozei coronariene vizibile, iar în cazul unui atac de cord, riscul unui rezultat fatal este redus [28].

Polimorfismul de metionin-sintetază reductază (MTRR). Gena MTRR este localizată pe cromozomul 5p15.3-p15.2. Metionin-sintetaza este o proteină în metabolismul metioninei. Forma activă de metionină este implicată în reacția de transmetilare biochimică. MTRR face parte din genele „folate” (cum ar fi MTR și MTHFR), de asemenea, este implicată în metabolismul homocisteinei. Polimorfismele din genele folate provoacă un risc ridicat de trombofilie, dezvoltare a aterosclerozei, trombozei recurente și a defectelor de dezvoltare fetală. Mutațiile de screening sunt necesare la indivizi cu tromboembolism venos repetat, embolie pulmonară până la 50 de ani, cu VTE de localizare anatomică neobișnuită (cerebrală, mezenterică etc.). Polimorfismul este agravat de o deficiență în organism a vitaminei B12 [27].

Metilentetrahidrofosfatreductaza (MTNPI) și varianta A223U (677C-> T).* Gena MTNPI este localizată pe cromozomul 1 și joacă un rol în metabolismul acidului folic. Enzima catalizează reducerea 5,10-metilenetetrahidrolatului la 5-metilenetetrahidrolat. Aceasta din urmă este forma activă a acidului folic necesar pentru formarea metioninei din homocisteină și apoi a 8-adenosilmetioninei, care joacă un rol în metilarea ADN-ului. Deficitul de enzimă contribuie atât la acțiunea teratogenicității (afectarea fătului), cât și la ADN-ul dăunător mutagenic. Încălcarea enzimei MTIT duce la acumularea excesivă de homocisteină în plasma sanguină, ceea ce are un efect dăunător asupra endoteliului vascular și determină dezvoltarea aterosclerozei coronariene, AVC ischemic, encefalopatiei. Prezența unei mutații duce la creșterea nivelului de homocisteină în sânge, la ateroscleroză, boli cardiovasculare (IHD, infarct miocardic) și aterotrombosis. Genotipul 677C (C\C)

poate fi cauza unui defect al tubului neural fetal. De asemenea, poate determina o predispoziție familială la cancer [28]. Prezența unei variante heterozigote conduce la o creștere a nivelului de homocisteină până la 30 $\mu\text{mol} / \text{l}$. În cazul hiperhomocisteinemie, în 70% din cazuri este detectată o variantă homozigotă a unei mutații. O mutație homozigotă a formei 677T duce la o creștere de aproape 10 ori a riscului de hiperhomocisteinemie. La pacienții cu hiperhomocisteinemie se observă adesea un conținut scăzut de acid folic și de vitamina B12 în sânge. Purtătorii homozigoți prezintă un risc deosebit de ridicat de efecte secundare atunci când iau medicamente utilizate în chimioterapia cancerului.

Luând în considerație că multe sindroame genetice fac parte din bolile rare, se întâlnesc cu o frecvență redusă, iar investigațiile genetice nu sunt întotdeauna disponibile pacienților, unele dintre mutațiile genetice descrise mai sus nu s-au întâlnit în cadrul studiului nostru, însă sunt descrise în literatura de specialitate la pacienții cu AVCI.

Concluzii.

Cauzele AVCI pediatric sunt multiple și eterogene, însă cauzele genetice rămân a fi printre cei mai importanți factori de risc. Investigațiile privind cauzele genetice ale AVCI la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric. Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesar de a efectua consilierea genetică și planificarea familială, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții pacienților și rudelor acestora.

Bibliografie:

1. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol* 2016; 56:8-17.
2. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Tiotomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41-95.
3. Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke. In: *Children and Young Adults. Curr Treat Options Neurol*. 2014, nr.16 (10) p. 315-337.
4. Numis A.L., Fox C.K. Arterial ischemic stroke in children: risk factors and etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(1):422; Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., Deveber G.A.,

Ganesan V. et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1):130-40.

5. Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., Deveber G.A., Ganesan V. et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1):130-40.

6. Kirton A., de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* 2015; 14:92-102.

7. Keylock A., Hong Y., Saunders D., Omoyinmi E., Mulhern C., Roebuck D. et al. Moyamoya-like cerebrovascular disease in a child with a novel mutation in myosin heavy chain 11. *Neurology*. 2018; 90:136-138. doi: 10.1212/WNL.0000000000004828.

8. Locatelli A., Incerti M., Paterlini G. et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 649-654.

9. Ilves P., Laugesaar R., Loorits D. et al. Presumed Perinatal Stroke Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. In: *J. Child Neurol.*, 2016, vol. 31, nr. 5, p. 621-628.

10. Earley C.J., Kittner S.J., Fecser B.R. et al. Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore Washington cooperative young stroke study. *Neurology*, 1998; 51:169-176.

11. Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53: 167-73.

12. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15:299-307

13. McDonnell NB. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Maryland Family Doctor*. Volume 45, No.1, Summer 2008,16-17.

14. De Paepe A., Malfait F. 2012. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 82:1-11.

15. Karaa A, Stoler JM. 2013. Ehlers Danlos Syndrome: An unusual presentation you need to know about. *Case Rep Paediatr* 2013:764659.

16. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):256-65.

17. Wityk R.J., Zanferrari C., Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002;33:680-4.

18. Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:745-57.

19. Schiffmann R., Fuller M., Clarke L.A., Aerts

J.M. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18:1181-1185.

20. Gallus G.N., Dotti M.T., Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CY-P27A1 gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143-149.

21. Moghadasian M.H. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27: 42-50.

22. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):124-138.

23. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. и др. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2002г. №1.-с.65-71.

24. Akar N., Akar E., Deda G., Sipahi T., Ezer U. Co-existence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 20210 G-A, and

the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:565-566.

25. Kuo D.S., Labelle-Dumais C., Gould D.B. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(R1):R97-R110. doi: 10.1093/hmg/dds346.

26. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. (2012) Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A mutation and paediatric ischemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr* 99:1168-1174.

27. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M., Pieroni G., Feliur Torres A., Mardaraz C., Frontroth J. P. Factor V Leiden and Prothrombin Gene G20210A Mutation in Children With Cerebral Thromboembolism *American Journal of Hematology* 73:81-86 (2003).

28. Nowak-Gottl U., Strater R., Heinecke A. et al. (1999) Lipoptotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolatereductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94:3678-3682.

RITM CIRCADIAN, MELATONINĂ, SOMN, DURERE, CEFALEE – RELAȚII ȘI IMPORTANȚA CLINICĂ. SINTEZĂ

^{1,2}Adrian LUPUȘOR, ³Doina SPÎNU, ¹Stela ODOBESCU,
^{1,2}Victor VOVC, ^{1,2}Ion MOLDOVANU,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, RM,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, RM,

³Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, RO

Rezumat

Sindromul algic și tulburările de somn sunt unele din cele mai actuale probleme medicale cauzate de modul modern de viață. Prevenția, diagnosticarea și tratamentul acestora la momentul actual încep să aibă o nouă abordare și anume prin prisma ritmului circadian. Ultimele cercetări demonstrează ubicuitatea și importanța ritmurilor biologice sincronizate de nucleul suprachiasmatic și genele-ceas ale tuturor celulelor corpului uman. Sincronizarea se realizează atât între toate procesele fiziologice interne ale organismului, cât și între organism și mediul înconjurător, principalul factor extern care participă la această sincronizare este lumina, iar principalul neuromediator implicat în sincronizarea organismului cu mediul extern este melatonina. Melatonina influențează un șir de procese fundamentale ale sistemului nervos atât prin intermediul unei varietăți mari de receptori proprii, cât și prin receptorii altor sisteme neuroaminergice. Efectul principal al stimulării acestor receptori este inhibiția SNC în cadrul pregătirii organismului pentru somn și apoi declanșarea și menținerea somnului. Totodată, melatonina participă în activarea unor procese imuno-modulatoare. Dereglarea secreției melatoninei ca urmare a modificării timpului și frecvenței expunerii la factorii externi determină dereglarea ritmului circadian și a funcțiilor acestuia, în special a somnului. În același timp, la pacienții care suferă de diverse sindroame algice, dereglarea ritmului circadian poate influența negativ sistemele antalgice și astfel acutiza și prelungi durerea. Acest fapt este valabil și pentru sindroamele cefalalgice, tot mai multe cercetări demonstrând influența tulburărilor de ritm circadian (inclusiv și tulburările de somn) asupra patogenezei cefaleei.

Cuvinte-cheie: ritm circadian, melatonină, somn, durere, cefalee

Summary. Circadian rhythm, melatonin, sleep, pain, headache - relationships and clinical significance. Synthesis.

Pain and sleep disorders are some of the most current medical problems caused by the modern way of life. Their prevention, diagnosis and treatment are currently beginning to have a new approach, namely in terms of the circadian rhythm. Recent research demonstrates the ubiquity and importance of biological rhythms synchronized by the suprachiasmatic nucleus and clock genes of all cells in the human body. Synchronization is achieved both between all internal physiological processes of the body and between the body and the environment, the main external factor participating in this synchronization is light, and the primary neurotransmitter involved in synchronizing the body with the external environment is melatonin. Melatonin influences many fundamental processes in the nervous system both through a wide variety of its receptors and through the receptors of other neurotransmitter systems. The main effect of stimulating these receptors is central nervous system inhibition in the body's preparation for sleep and then triggering and maintaining sleep. Also, melatonin participates in the activation of immuno-modulatory processes. Melatonin secretion disturbances due to changes in the time and frequency of exposure to external factors cause disorder of the circadian rhythm and its functions, especially sleep. At the same time, in patients suffering from various pain syndromes, circadian rhythm disorder can negatively affect analgesic systems and thus exacerbate and prolong the pain. This is also true for headache syndromes, with more and more research demonstrating the influence of circadian rhythm disorders (including sleep disorders) on the pathogenesis of headache.

Key-words: circadian rhythm, melatonin, sleep, pain, headache

Резюме. Циркадный ритм, мелатонин, сон, боль, головная боль - взаимосвязи и клиническое значение. Синтез.

Болевой синдром и нарушения сна - одни из самых актуальных медицинских проблем, вызванных современным образом жизни. Их профилактика, диагностика и лечение приобретают в настоящее время новый подход, а именно с точки зрения циркадного ритма. Недавние исследования демонстрируют повсеместное распространение и важность биологических ритмов, синхронизируемых супрахиазматическим ядром и часовыми генами всех клеток человеческого тела. Синхронизация достигается как между всеми внутренними физиологическими процессами организма, так и между телом и окружающей средой. Основным внешним фактором, участвующим в этой синхронизации, является свет, а основным нейротрансмиттером, участвующим в синхронизации организма с внешней средой, является мелатонин. Мелатонин влияет на ряд фундаментальных процессов в нервной системе как через множество собственных рецепторов, так и через рецепторы других нейротрансмиттерных систем. Основным эффектом стимуляции этих рецепторов является торможение ЦНС при подготовке организма ко сну, а затем запуск и поддержание сна. В то же время мелатонин участвует в активации иммуномодулирующих процессов. Нарушение секреции мелатонина из-за изменения времени и частоты воздействия внешних факторов вызывает нарушение циркадного ритма и его функций, особенно сна. В то же время у пациентов, страдающих различными болевыми синдромами, нарушение циркадного ритма может негативно влиять на анальгетические системы и, таким образом, усиливать и продлевать боль. Это также верно и для синдромов головной боли, поскольку все больше и больше исследований демонстрируют влияние нарушений циркадного ритма (включая нарушения сна) на патогенез головной боли.

Ключевые слова: циркадный ритм, мелатонин, сон, боль, головная боль.

Introducere.

Somnul și durerea au multe componente comune la nivel de structuri anatomice, circuite neuronale și neuromediatorii. De asemenea, atât somnul, cât și durerea sunt mecanisme oscilatorii. Oscilarea somnului este cel mai ușor de înțeles – schimbarea somnului pe timp de noapte cu starea de veghe pe timp de zi, iar aceste alternări se repetă fiecare 24 ore și au loc în cadrul ritmului circadian. Mai mult ca atât, există oscilații în structura propriu-zisă a somnului, astfel pe parcursul unui somn de noapte are loc alternarea repetată a somnului lent cu somnul paradoxal. Durerea, la fel oscilează – intensitatea și caracterul ei la aceeași persoană, în aceeași criză variază pe parcursul zilei, iar crizele algice se pot repeta fiecare zi într-o perioadă anumită a ritmului circadian. Astfel,

caracteristicile importante ale durerii depind de faza ritmului circadian: fie din cauza oscilațiilor circadiene a factorilor care cauzează durerea, fie din cauza oscilației ritmice, circadiene a componentelor neuronale responsabile de procesarea durerii.

Totodată, apariția unor modificări în buna derulare a oscilărilor unuia din aceste procese (somnului sau durerii) va avea repercursiuni asupra celui alt proces. Astfel, un somn insuficient (mai puține ore dormite decât necesită organismul dat) sau de calitatea nesatisfăcătoare (scurtarea sau lipsa fazelor profunde de somn) va duce la creșterea intensității durerii și va diminua toleranța la durere (va scădea pragul algic). Mecanismele oscilatorii asociate durerii pot fi influențate la fel și de cronotipul persoanei (matinală - privighetoare sau visperală - bufniță). [1] În același

timp, durerea poate acționa diferit asupra stării de veghe și somn. Astfel, **durerea acută** acționează ca un factor care stimulează starea de vigilență, respectiv scade calitatea și cantitatea somnului. Aceasta se explica prin declanșarea unor comportamente orientate spre reacția de fugă sau luptă. Pe când, **durerea cronică** inhibă starea de vigilență, instaurându-se o stare de repaus pentru a proteja și reface organul afectat sau pentru a proteja corpul de stimulii periculoși [3].

Toate aceste aspecte oscilatorii descrise anterior depind și sunt orchestrate de un sistem de sincronizare (SS) sau altfel spus de ceasul biologic al organismului. Acest ceas are funcția de a coordona și sincroniza toate procesele fiziologice ale corpului uman. SS este format din ceasul central, reprezentat de nucleul suprachiasmatic (NSC) din hipotalamus și ceasurile periferice reprezentate de „gene-ceas” la nivelul fiecărei celulă [2]. Toate organismele vii posedă acest sistem de sincronizare care orchestrează fiecare proces și funcție biologică, de la nivelul genic până la organ. În rezultatul activității acestui sistem de sincronizare se formează mai multe tipuri de procese care se repetă cu o regularitate anumită, formând diferite ritmuri biologice.

Diversitatea ritmurilor biologice este mare, variind între câteva secunde și câțiva ani. Printre ace-

tea cel mai studiat este ritmul circadian, care durează în jur de 24 de ore. Ritmul circadian cuprinde toate procesele fiziologice și comportamentale care decurg într-un organism timp de o zi [4]. Mai există și ritmuri infradiene (cicluri care au o durată mai mare de 24 de ore, de exemplu ciclul menstrual la femei) și ritmuri ultradiene (cicluri cu o durată mai mică de 24 de ore – respirație, contracția cordului, procesele de alimentare etc).

Ritmul circadian

Rolul ritmului circadian în viața umană este cunoscut de mult timp. Noțiunea de ritm circadian a fost introdusă de către Franz Halberg în 1959 producând o revoluție în înțelegerea proceselor corpului uman. S-a descoperit că ritmul circadian este implicat în diferite procese fiziologice: ciclul somn-veghe, reglarea temperaturii corporale, secreția hormonală, diviziunea și proliferarea celulară, funcția tractului gastrointestinal și altele [34].

Ritmul circadian este ajustat de către parametri externi. Unul dintre cei mai importanți parametri se consideră a fi ciclul lumină-întuneric adițional temperaturii, obiceiurilor alimentare și factorilor sociali (figura 1). Când timpul de expunere la lumină este alterat de variațiile sezoniere sau modificări a patternului de somn, ritmul circadian se modifică corespun-

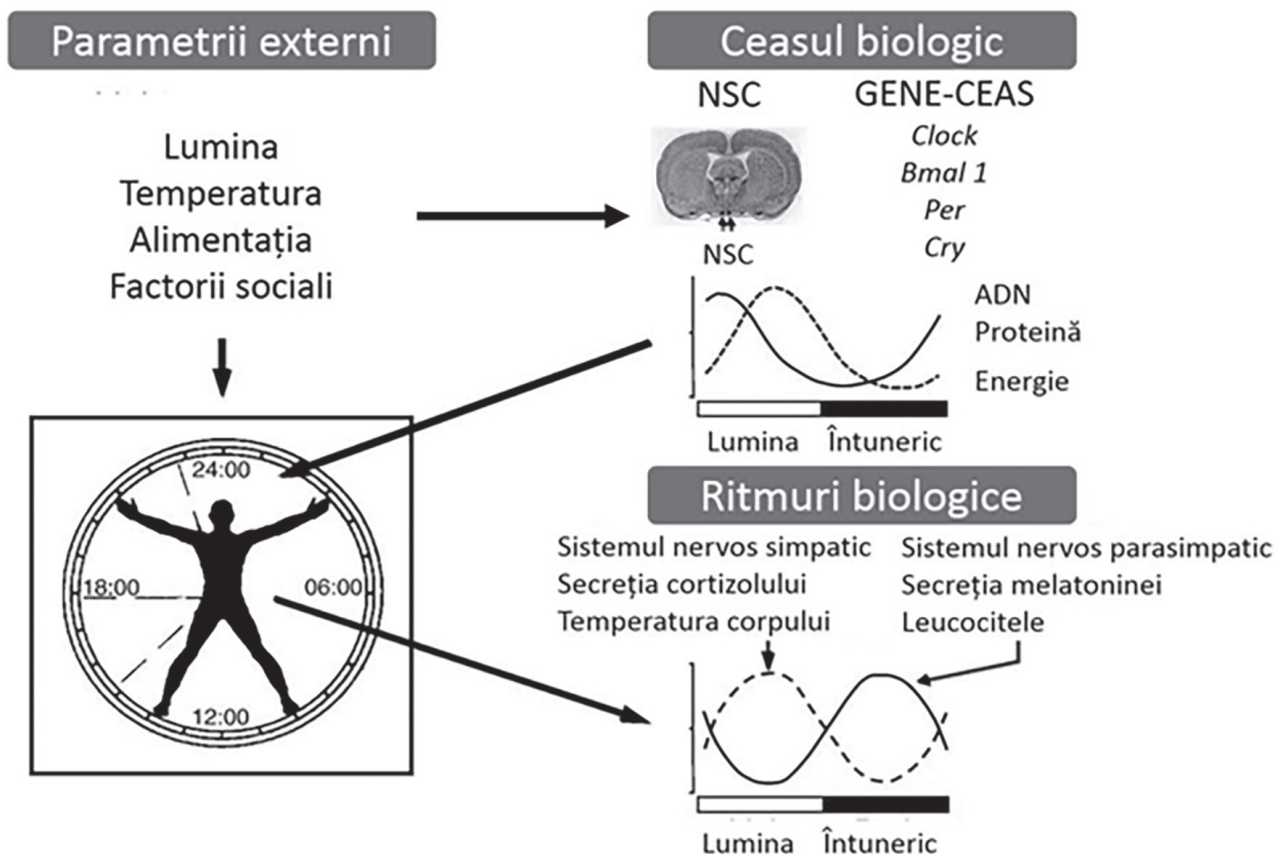


Figura 1. Reprezentarea schematică a ritmului circadian [tradus și adaptat 33].

zător semnalelor externe. Aceasta ajută corpului să se adapteze schimbărilor de mediu. Schimbările radicale ale factorilor externi, cum ar fi munca în ture sau orele suplimentare, dereglează ritmul circadian normal și pot duce la diferite stări patologice.

Ritmul circadian este generat și controlat de către rețeaua localizată în nucleul suprachiasmatic din hipotalamus, glanda pineală și genele-ceas din celulele întregului corp. Genele „Per”, „Bmal”, „CLOCK” și „CRY” și produsele lor împreună cu secreția ciclică de melatonină din glanda pineală constituie aparatul biologic de control al timpului. Acest sistem reglează ritmul biologic al subsistemelor periferice.

Nucleul suprachiasmatic (NSC) din hipotalamusul anterior reprezintă ceasul biologic central care sincronizează toate procesele ce au loc în organismul uman și le ajustează cu mediul înconjurător. NSC se sincronizează cu mediul înconjurător prin intermediul unor parametri externi așa ca lumina, temperatura, alimentația, factorii sociali. NSC controlează secreția melatoninei și sincronizează activitatea genelor-ceas din celulele întregului corp, astfel sincronizând toate procesele fiziologice în ritmuri biologice, așa ca activarea sistemului nervos simpatic/parasimpatic, secreția hormonilor, ridicarea/coborârea temperaturii corpului etc.. Scopul acestor ritmuri biologice este susținerea diverselor activități și comportamente caracteristice ființei umane: cognitivă, emoțională, fizică, odihnă, somn etc. Ritmul circadian fiind rezultatul sincronizării ritmurilor biologice, activităților umane și parametrilor externi.

Melatonina. Un factor important implicat în reglarea ritmului circadian este neurohormonul melatonina, sintetizat și secretat de către epifiză. Trebuie de remarcat că, deși epifiza secretă 80% din melatonină, există și alte surse: celulele tractului gastrointestinal, cortexul renal, retina, limfocitele, trombocitele, mastocitele [7]. Unele proprietăți ale melatoninei sunt cunoscute, altele încă se cercetează. Melatonina are caracteristici cronobiologice, poate regula ritmul circadian și normaliza somnul. Mai mult decât atât, s-a demonstrat funcția antioxidantă a melatoninei, care este folosită în tratamentul bolilor neurodegenerative. Unele studii experimentale și clinice au relatat noi proprietăți cum ar fi efectul oncostatic și imuno-modulator, capacitatea de a îmbunătăți dispoziția și a diminua anxietatea, de a regla metabolismul și masa corporală, de a regla funcția reproductivă, are efecte asupra sistemului cardiovascular și gastrointestinal. Un mare interes există și față de capacitățile antalgice ale melatoninei. Melatonina și-a demonstrat eficacitatea și siguranța în durerea nociceptivă și neuropatică în diferite studii. [8]

Mecanismele de acțiune ale melatoninei. Melatonina își exercită funcțiile prin 4 mecanisme [9]: (1). Legarea de receptorii membranari; (2). Legarea de proteinele intracelulare, cum ar fi calmodulina; (3). Legarea la receptorii nucleari; (4) Efectul antioxidant.

Receptorii melatoninei. Există receptori membranari MT1/ MT2/ MT3 și nucleari RZRα/ RZRβ pentru melatonină. Receptorii membranari sunt implicați în efectul analgetic al melatoninei, dat de localizarea acestora în talamus, hipotalamus, coarnele posterioare a măduvei spinării, tractul spinal trigeminal, nucleul nervului trigemen. A fost determinat că melatonina are un efect analgezic complex, care este bazat în principal pe inhibiția nocicepției spinale. Activare receptorilor melatoninei scade nivelul adenozinei monofosfat ciclice (AMPC) și guanozinei monofosfat ciclice (GMPc), inhibă mai mulți mediatori ca diacilglicerol, inositol trifosfat și acidul arahidonic în epifiza anterioară. Studiul electrofiziologic a demonstrat că melatonina activează canalele ionice calciu-dependente și poate bloca interacțiunea dintre calmodulină (CaM) și enzimele specifice [10].

În timp ce receptorii membranari sunt situați preponderent în SNC, receptorii nucleari sunt situați la periferie. Receptorii membranari sunt asociați cu ritmul circadian, iar receptorii nucleari sunt responsabili de imunomodularea periferică, creșterea celulară și diferențierea osoasă.

MT1 se găsește preponderent în girusul dințat al hipocampusului, insulele Calleje din striatum, nucleii suprachiasmatici, coliculii superiori ai corpusculului cvadrigemen, substanța cenușie. Receptorii MT1 duc la inhibarea adenilatciclazei prin legarea de proteinele G. Activarea receptorilor MT1 duce la scăderea ratei depolarizărilor neuronilor din SNC și supresează secreția de prolactină.

MT2 sunt localizați în hipocamp, nucleul reticular al talamusului, nucleul supraoptic, coliculul inferior al corpusculului cvadrigemen și partea ventrolaterală a substanței cenușii periapeductală. Studiile farmacologice au arătat că receptorii MT2 reglează somnul, în special cel NREM. Receptorii MT2 inhibă adenilatciclaza și guanilatciclaza prin legarea de proteinele G, ducând la reducerea producției de AMPC. Receptorii MT2 sunt responsabili de efectul anxiolitic al melatoninei. Ei sunt implicați în activitatea antidepresantă, contribuie în patofiziologia tulburărilor de somn, anxietății, depresiei, bolilor neurodegenerative și durerii [10].

MT3 sunt localizați în ficat, rinichi, inimă, plămâni, intestin, mușchii striati și țesutul adipos brun. MT3 reprezintă reductaza 2 a chinonei (QR2), o enzimă de detoxifiere, care este implicată în prevenirea

oxidării prin inhibarea reacțiilor de transfer de electroni între chinone. Receptorul nuclear RZRb joacă un rol specific ca factor de transcripție în sistemul senzorial, pe de altă parte receptorul RZRa este implicat în reacția inflamatorie. Steinhilber și col. au raportat că melatonina prin intermediul receptorilor RZRa poate scădea expresia 5-lipooxigenazei, un important mediator inflamator din B-limfocite [11],

Influența melatoninei asupra activității GABA-ergice. Există date care sugerează că efectul central al melatoninei implică facilitarea transmisiei GABA-ergice prin modularea receptorilor GABA. Epifiza este conectată prin fibrele aferente cu nucleul suprachiasmatic, care la rândul său este conectat cu zona subventriculară și nucleul dorsomedial. Neuronii nucleului suprachiasmatic pot asigura excitația și inhibiția nucleului subventricular și nucleul preoptic ventrolateral (aceste mecanisme sunt mediate de glutamat și GABA, respectiv). A fost menționat deja că melatonina inhibă o serie de potențiale de acțiune în neuronii nucleului suprachiasmatic, care poate cauza lipsa inhibiției (în consecință excitarea structurilor inervate de nucleul suprachiasmatic) sau lipsa excitației (în consecință sporirea inhibiției). În plus, melatonina poate modula funcția receptorilor GABA. Experimentele au demonstrat că melatonina sporește afinitatea GABA către receptorii cerebrali. Mai mult, melatonina și analogii ei se pot lega de receptorii GABA. Aceste date sugerează o interconexiune importantă între melatonina și sistemul GABA, și unele dintre efectele neurofarmacologice a melatoninei (inclusiv activitatea hipnotică) sunt evident mediate de receptorii GABA și pot fi blocate prin antagoniștii GABA [12].

Influența melatoninei asupra β -Endorfinei (BEND). Concentrațiile ridicate ale BEND corelează cu o creșterea a latenței răspunsului la stimuli algici. Autorii studiului în care au cercetat influența melatoninei asupra BEND au ajuns la concluzia că melatonina stimulează eliminarea BEND din nucleii arcuți, aceasta putând explica parțial efectul analgezic al melatoninei [13].

Influența melatoninei asupra pragului algic. Zurowski și col. [14] au studiat efectele analgezice ale melatoninei pe modelul durerii neuropatice la șobolani. Șobolanilor cu alodinie și hiperalgezie le-a fost administrată melatonina, fapt care a dus la creșterea pragului de durere la stimulii mecanici. Diverse medicamente: naloxona (antagonist opioid), prazosina (antagonist MT3), luzindol (antagonist al MT1, MT2), picrotoxina (antagonist GABA) și flumazenil (antagonist benzodiazepinic) au fost administrate în combinație cu melatonina. Ca urmare, naloxona a

atenuat complet acțiunea antinociceptivă a melatoninei, iar luzindolul, flumazenilul și picrotoxina au redus semnificativ proprietățile analgetice ale melatoninei. Aceste rezultate sugerează că melatonina mărește pragul algic către stimulii mecanici și acest efect poate fi mediat prin activarea sistemului opioid și benzodiazepin-GABAergic.

Sumând datele de mai sus putem spune că melatonina, pe lângă funcțiile de reglare a ritmului circadian, este implicată în multe procese fiziologice, printre care și modularea durerii. O varietate de studii clinice și experimentale au arătat că intensitatea subiectivă și măsurată a durerii nu este constantă pe durata zilei. Bazându-se pe astfel de date, unii autori au sugerat că cauza controlului algic insuficient este observarea deficitară a pattern-ului preexistent al durerii și absența strategiilor de tratament în corelație cu ritmul circadian.

Variația circadiană a durerii

Durerea somatică. Durerea somatică este tipul de durere generat de reacția receptorilor neuronalii la stimulii nocivi. Frederickson și col. au examinat ritmul circadian al răspunsului la durere și au observat că pragul algic a prezentat variații în timpul zilei, fiind cel mai mare seara târziu [15]. Durerea de dinți care este cea mai frecventă acuză în cabinetele stomatologice nu apare aleatoriu. Pollmann a examinat timpul de acțiune a anesteziei locale asupra durerii după intervențiile chirurgicale dentare. Rezultatul este că cea mai lungă durată este după-amiază, în jurul orei 15, în timp ce cea mai scurtă este dimineața devreme și noaptea. De asemenea, pragul de durere al dinților la stimularea electrică este mai scăzută în ultima parte a nopții. Aceste observații arată că durerea de dinți are loc mai mult dimineața devreme [16].

Durerea de origine musculo-scheletală constituie cea mai frecventă formă a durerii cronice. Intensitatea acestui tip de durere, la fel, prezintă dependență de timp. A fost raportat că pacienții cu artrită reumatoidă prezintă durerea cea mai severă dimineața, iar pacienții cu osteoartrită au cea mai violentă durere seara [17].

Durerea neuropată. Durerea neuropată este tipul de durere determinată de leziunea sistemului nervos și este definită de *International Association for the Study of Pain* ca durerea cauzată de o leziune sau boală a sistemului somatosensorial [18]. Takada și col. [19] au investigat patternul durerii neuropate la șoareci după ligaturarea nervului sciatic. Rezultatele au sugerat că modificările pragului algic sunt corelate cu ritmul circadian. Astfel, intensitatea durerii neuropate este minimă de dimineață, crește în timpul zilei și descrește peste noapte. Alte studiile clinice [20] au

sugerat că durerea se poate agrava în timpul nopții și determina tulburări de somn. Odrich și col. [21] au investigat patternul durerii diurne la pacienții cu neuropatie diabetică și post-herpetică și au determinat că la toți pacienții intensitatea durerii a crescut constant în timpul zilei. De menționat este că modelul circadian al durerii s-a menținut și după ce intensitatea acesteia a scăzut în urma tratamentului medicamentos.

Factorii care influențează variația circadiană a durerii:

Factori extrinseci reprezintă totalitatea de senzații somatice (fizice, termice, dolore) care apar în urma activităților obișnuite ale unei persoane pe parcursul zilei. Acești factori ar putea explica variația circadiană a durerii. De exemplu, neuropatia diabetică (ND) este localizată la nivelul ambelor extremități inferioare. Altfel, activitățile fizice, inclusiv mersul pe jos, ar putea exacerba durerea la pacienții cu neuropatie diabetică. Gilron și col. sugerează că ritmicitatea durerii la pacienții cu ND este diferită față de cei cu nevralgie post-herpetică (NPH), și poate fi explicată prin sumația temporală a stimulilor algici din timpul zilei [22].

Factori intrinseci includ rețele neuronale, substanțe biologice active și gene:

Influența sistemului opioid în perceperea durerii. Opioizii endogeni joacă un rol semnificativ în modularea durerii. Takada și col. [23] au investigat expresia ARNm a diferitor *receptori opioizi* în cortexul frontal, substanța cenușie periapeductală (PAG), talamus și măduva spinării – regiuni anatomice cunoscute ca fiind implicate în percepția și modularea durerii. S-a observat o variație a expresiei receptorilor opioizi în PAG, arie cu rol critic în controlul descendent al durerii - expresia ARNm a fost mai mare la orele 14:00 și 20:00 și mai scăzută la orele 08:00. Astfel s-a observat o tendință corelativă între pragul algic și expresia ARNm a receptorilor opioizi. Totodată, unele articole raportează modificări circadiene a secreției opioizilor endogeni: *nivelul plasmatic al beta-endorfinelor* cel mai înalt a fost determinat la 08:00, iar cel mai mic la 20:00. Totodată imunoreactivitatea enkefaline-like și betaendorfine-like a glandelor parotide este mai mare dimineața. Reșind din aceste rezultate, putem deduce că atât variația cantității receptorilor, dar și a opioizilor endogeni, poate influența variația circadiană a durerii [24].

Melatonina. Multiple studii au arătat relația dintre melatonină și durere, aceste relații au fost expuse mai sus în acest articol. Un aspect important care necesită de menționat este că durerea poate afecta secreția melatoninei. Rezultatele studiilor clinice au demonstrat că pacienții cu durere cronică au concentrație scăzută a melatoninei în plasmă și urină.

Numeroase substanțe care influențează ritmul circadian (mediatori imuni și inflamatori). Durerea în diverse condiții patologice prezintă variații temporale ale intensității în dependență de faza ciclului circadian. Variația diurnă este multifactorială și poate fi afectată de fluctuațiile neuroendocrine endogene, nivelul de activitate fizică sau alți factori externi. Durerea produsă prin mecanisme inflamatorii și autoimune prezintă cea mai mare intensitate dimineața devreme, la ora 07:00, ca și durerea postoperatorie, care este mai severă dimineața devreme. Durerea viscerală își are vârful în jurul miezului nopții, în timp ce durerea neuropatică crește în timpul zilei, pentru a ajunge la vârf la ora 22:00.

Ritmul circadian și sindromul cefalalgic.

Aproximativ o treime din pacienții care suferă de migrenă au atacuri exclusiv legate cu somnul sau cu trezirea. Totodată, cefaleea asociată somnului poate sugera prezența unei tulburări de somn, iar tulburările de somn sunt frecvent acuzate de către migrenosi. Relația dintre mecanismele de somn și durere contribuie la explicația de ce oamenii se trezesc cu migrenă. O relație între somn și durere a fost anterior argumentată prin faptul că lipsa somnului scade pragul de durere la oamenii sănătoși. Tulburările de somn la fel reduc activitatea sistemului descendent inhibitor de control al durerii și astfel amplifică simptomele somatice spontane. Insomnia și migrena pot coexista, în special la pacienții cronici. De asemenea, somnolența excesivă, în special în timpul zilei, poate fi asociată cu durerea de cap [25].

S-a observat că *atacurile de migrenă* apar frecvent între orele 04:00-09:00, ceea ce ar putea sugera un mecanism de sincronizare care se referă la ritmul de somn sau la cel circadian sau la ambele. De asemenea, a fost stabilit că în cazul persoanelor cu un cronotip matinal (privighitori) crizele migrenoase sunt preponderent dimineața, iar la persoanele cu un cronotip visperal (bufnițe) crizele sunt după-amiază ori seara. Totodată, a fost stabilit că majoritatea migrenosilor sunt privighitori, de aceea, per total, cele mai multe crize migrenoase sunt dimineața. Lipsa de somn este un declanșator binecunoscut, așa cum este și excesul de somn. Somnolența excesivă poate face parte din faza premotorie înaintea atacului de migrenă sau simptom care urmează atacul. Somnul poate fi, de asemenea, terapeutic în timpul unui atac de migrenă și poate ajuta la încetarea atacului, în special la copii [26]. În același timp, analizând crizele migrenoase din aspectul ritmului infradian s-a observat că ele apar preponderent în timpul zilelor de lucru și mai rar în zilele de odihnă, în cazul femeilor sunt asociate unor faze ale ciclului menstrual care corespund cu va-

riația nivelului de estrogeni, de asemenea crizele sunt mai frecvente primăvara și toamna [2].

Atacurile de cefalee cluster sunt în relație extrem de precise cu ritmul circadian, există evidențe pentru legături cu factorii genetici (Clock, Nr1d1) și cu variația secreției melatoninei, cortizolului, vasopresinei, orexinei, testosteronului, prolactinei, hormonului somatotrop. De asemenea, în timpul crizelor la pacienții care suferă de cefalee cluster s-a observat creșterea fluxului sangvin la nivelul regiunii nucleului supra-chiasmatic și în regiunea anterioară și medială a fornixului, implicată în declanșarea furiei și automutilării. Atacurile, în 82% de cazuri, au loc la aceeași oră, cel mai frecvent fiind ora 2 de noapte. Analizând factorii declanșatori ai crizelor cluster putem observa că aceștia la fel au tangențe cu ritmul circadian: efortul fizic (o componentă importantă a ritmului circadian), alcoolul (deregulează ritmul circadian); în același timp o mare parte din pacienți care suferă de cefalee cluster sunt fumători, iar nicotina influențează activitatea ceasului biologic [2]. În același timp, denumirea cefalee cluster are o semnificație veritabilă care explică pattern-ul de timp al acceselor – în ciorchine, cu alte cuvinte crizele apar una după alta timp de câteva săptămâni într-o perioadă anumită a anului, de obicei toamna și primăvara, după care luni sau chiar ani întregi pacientul este liber de crize. Acest lucru indică din nou spre perturbări în biologia somnului și ritmurile nu doar circadiene, dar și infradiene la pacienții cu cefalee cluster [26].

Cefaleea hipnică este considerată a fi o formă rară de cefalee, care afectează în principal femeile de vârstă înaintată, prin atacurile severe de cefalee care le trezește din somn. Integritatea stadiilor somnului se modifică odată cu vârsta, încât vârstnicii au un somn mult mai scurt. Deci, ar putea fi rezonabil să presupunem că cefaleea hipnică rezultă dintr-o reducere a duratei de somn cu unde lente la persoanele afectate. Interesant este faptul că cafeina este o metodă eficientă de tratament în unele cazuri [26].

Cefaleea matinală este considerată adesea un simptom al sindromului de apnee obstructivă în somn. În plus, persoanele cu narcolepsie care au atacuri de somn brusc instalate, incontrolabile, au o proporție mai mare de cefalee decât populația generală.

Influența melatoninei asupra sindromului cefalalgic

Melatonina și migrena. La pacienții care suferă de migrenă, în zilele cu crize migrenoase nivelul de melatonină este mai mic, iar inhibiția secreției melatoninei de către lumină este mai puternică. Totodată, melatonina poate scădea frecvența și intensitatea sindromului algic prin mecanisme analgezice inerente și

normalizarea ritmului circadian [27]. Receptorii pentru melatonină au fost găsiți în ganglionul și nucleii nervului trigemen, sugerând că melatonina reduce nocicepția trigeminală [28]. În cadrul altui studiu, a fost evaluată eficacitatea melatoninei în prevenirea migrenei, astfel Peres și col. au demonstrat că 3 mg de melatonină înainte de somn pot scădea frecvența, intensitatea și durata durerii în migrenă. Iar într-un studiu recent, agonistul melatoninei, agomelatina, a fost utilizat cu succes în tratamentul migrenei la pacienții care au administrat 25 mg pe zi timp de 3 luni, ducând la o scădere a frecvenței și duratei acceselor. În plus, tratamentul cu agomelatina a dus la scăderea nivelului de depresie și normalizarea somnului la acești pacienți. [29]

Melatonina și cefaleea cluster. Patogeneza cefaleei cluster rămâne neclară, dar conceptul modern sugerează implicarea ritmului circadian în patogenia acestei boli. Studiile au determinat scăderea secreției nocturne de melatonină la pacienții cu cefalee cluster în comparație cu cei sănătoși, dar și nivel mai scăzut al melatoninei în timpul atacului decât în perioada remisiei. Studiul în care pacienții cu cefaleea cluster au primit câte 10 mg de melatonină sau placebo înainte de somn timp de 14 zile, a determinat o scădere considerabilă a intensității și frecvenței atacurilor în grupul studiat față de grupul control. Mai mult, grupul de studiu a prezentat o tendință de reducere a administrării analgeticelor în comparație cu grupul control [30], totuși efectele antalgice ale melatoninei sunt dependente de doza ei, deoarece, într-un alt studiu pacienților cu cefalee cluster le-a fost administrat 2 mg de melatonină, dar nu au fost găsite diferențe semnificative între grupurile comparate, ceea ce a fost explicat prin doza mică a melatoninei [31].

Melatonina și cefaleea tensională. Melatonina a prezentat eficacitate în cefaleea tensională. Miano și col. au studiat posibilitatea prevenției cefaleei tensionale la copii. În studiu au fost implicați 21 de participanți care au administrat 3 mg de melatonină înainte de somn timp de 3 luni. După terapie, 14 din 21 de pacienți au raportat o scădere cu cel puțin 50% a intensității sindromului algic și 4 din ei nu au mai suportat vreun atac de durere. [32]

Concluzie

Examinarea minuțioasă a ritmului circadian și a factorilor care îl pot influența la pacienții cu patologii terapeutice, în care prevalează sindromul algic, permite stabilirea unor direcții noi de tratament. Utilizarea metodelor nemedicamentoase și farmacologice pentru rezolvarea tulburărilor de ritm circadian oferă rezultate promițătoare, permite diminuarea dozelor

preparatelor antalgice și evitarea cronicizării. Iar utilizarea melatoninei sau a agoniștilor ei în tratamentul sindromul cefalalgic ameliorează frecvența și intensitatea acestuia. Studiarea relației dintre ritmul circadian, somn și durere rămâne un teren deschis pentru cercetări și noi descoperiri orientate spre soluționarea sindromul algic.

Bibliografie

- Cruz MM and Manetta I. „Sleep and pain: a circadian multi-challenge rather than a simple bidirectional pathway”. LETTER TO THE EDITOR. *BrJP. São Paulo*, 2019;2(3):303-4. DOI 10.5935/2595-0118.20190055.
- Mark J. Burish et al. „Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain” *Acta Physiol (Oxf)*, 2019; 225(1): e13161. doi:10.1111/apha.13161.
- Megan Hastings Hagenau et. al. „The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence.” 2017 <https://doi.org/10.1101/098269>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/098269v1>.
- Smolensky MH, Peppas NA, „Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007;59:828-851, ISSN 0169-409X.
- Rosenwasser A, „Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms”, *Brain Reserch Reviews*, 2009;61:281–306, ISSN 0165-0173.
- Segal J, Tresidder K, Bhatt Ch, Gilron I, Ghasemlou N, „Circadian control of pain and neuroinflammation”, *Journal of Neuroscience Research*, 2018;96:1002–1020, ISSN 0360-4012.
- Danilov A, Kurganova J, „Melatonin in Chronic Pain Syndromes”, *Pain*, 2016;5: 1-17, ISSN 1872-6623.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R, „Melatonin: nature’s most versatile biological signal?”, *FEBS Journal*, 2006, vol. 273, pag. 2813–2838, ISSN 1742-464X.
- Ekmekcioglu C. „Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance”, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2006, vol. 60, pag. 97-108, ISSN 0753-3322.
- Comai S, Gobbi G, „Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology”, *The Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2014, vol. 39, pag. 6-21, ISSN 1180-4882.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, „Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways”, *Progress in Neurobiology*, 2008, vol. 85, pag. 335-53, ISSN 0310-0082.
- Marseglia L, D’Angelo G, MAnti S, Aversa S, Arigo T, Gitto E, „Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential use in pediatrics”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, vol. 16(1), pag. 1209-1220, ISSN 1422-0067.
- Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH, „Melatonin attenuates the intensity of beta-endorphin immunoreactivity in the arcuate nucleus of rat hypothalamus”, *Sheng Li Xue Bao*, 2000, vol. 52(3), pag. 263-266, ISSN 0371-0874.
- Zurowski D, Nowak L, Machowska A, Wordliczek J, „Exogenous melatonin abolishes mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in neuropathic pain. The role of the opioid system and benzodiazepine-gabaergic mechanism”, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, vol. 63, pag. 641-647, ISSN 0867-5910.
- Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD, „Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsiveness to painful stimuli”, *Science*, 1977, vol. 198, pag. 756-758, ISSN 0036-8075.
- Pöllmann L, „Circadian changes in the duration of local anaesthesia”, *International Journal of Oral Surgery*, 1982, vol.11, pag. 36-39, ISSN 0300-9785.
- Cutolo M, Masi AT, „Circadian rhythms and arthritis”, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2005, vol.31, pag. 115-129, ISSN 0889-875X.
- Czeisler CA, „Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety”, *Sleep Health*, 2015, vol. 1(1), pag. 5-8, ISSN 2352-7226.
- Takada T, Yamashita A, Date A, „Changes in the circadian rhythm of mRNA expression for μ -opioid receptors in the periaqueductal gray under a neuropathic pain-like state”, *Synapse*, 2013, vol. 67, pag. 216-223, ISSN 1098-2396.
- Belgrade MJ, „Following the clues to neuropathic pain. Distribution and other leads reveal the cause and the treatment approach”, *Postgraduate Medicine*, 1999, vol. 106, pag. 127-140, ISSN 0022-3859.
- Odreich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I, „Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy”, *Pain*, 2006, vol. 120, pag. 207-212, ISSN 1872-6623.
- Gilron I, Bailey JM, Vandekerckhof EG, „Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical predictors of diurnal pain rhythmicity”, *The Clinic Journal of Pain*, 2013, vol. 29, pag. 755-759, ISSN 0749-8047.
- Takada T, Yamashita A, Date A, „Changes in the circadian rhythm of mRNA expression for μ -opioid receptors in the periaqueductal gray under a neuropathic pain-like state”, *Synapse*, 2013, vol. 67, pag. 216-223, ISSN 1098-2396.
- Petraglia F, Facchinetti F, Parrini D, Miceli G, De Luca S, Genazzani AR, „Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol”, *Hormone Research*, 1983, vol. 17, pag. 147-152, ISSN 0301-0163.
- Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD, „Migraine headaches and sleep disturbances in children”, *Headache*, 2003, vol. 43(3), pag. 362-368, ISSN 0017-8748.
- Sleep and migraine, The migraine trust, [Online] <https://www.migrainetrust.org/living-with-migraine/coping-managing/sleep/>, [Accessed: 06 martie 2019].
- Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S, „24-hour distribution of migraine attacks”, *Headache*, 2008, vol. 48(1), pag. 95–100, ISSN 1526-4610.
- Masruha MR, de Souza Viera DS, Minett TS,

Cipolla-Neto J, Zuckerman E, Vilanova LC, Peres MF, „Low urinary 6-sulphatoxy-melatonin concentrations in acute migraine”, *The Journal of Headache and Pain*, 2008, vol. 9, pag. 221–34, ISSN 1129-2369.

29. Danilov A, Kurganova J, „Melatonin in Chronic Pain Syndromes”, *Pain*, 2016, vol. 5, pag. 1-17, ISSN 1872-6623.

30. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, „Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups”, *Cephalgia*, 1996, vol. 16, pag. 494–496, ISSN 0333-1024.

31. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, „Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster

headache: a pilot study”, *Headache*, 2002, vol. 42, pag. 787–792, ISSN 0017-8748.

32. Miano S, Parisi P, Pellicci A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP, „Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children”, *Neurological Sciences*, 2008, vol. 29(4), pag. 285–287, ISSN 1590-1874.

33. S. Ohdo. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Advanced drug delivery reviews*. 2010, vol 62 (9-10), pag. 859-75.

34 Halberg et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s *Journal of Circadian Rhythms* 2003, 1:2.

ASPECTE EIOPATOGENETICE, MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PARTICULARITĂȚI DE TRATAMENT ALE SINDROMULUI OCULOCEREBRORENAL. PREZENTARE DE CAZ CLINIC.

^{1,3}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med., neuropediatru, ^{1,3}Cornelia CĂLCÎU - conf. univ., dr. șt. med.,

¹Nadejda LUPUȘOR - doctorand, neuropediatru, ¹Corina GRÎU - doctorand, neurolog,

^{1,4}Ludmila FEGHIU - doctorand, neuropediatru, ³Vladimir EGOROV - dr. șt. med., genetician,

¹Svetlana BENIȘ - dr. șt. med., conf. univ., pediatru, ^{2,3}Mariana SPRINCEAN - conf. univ., dr. psihol.,

^{1,3}Ninel REVENCO - prof. univ., dr. hab. șt. med., pediatru,

¹Departamentul de Pediatrie,

²Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁴Centrul Național de Epileptologie

¹ Departamentul Pediatrie, IP USMF «Nicolae Testemițanu»,

³ Laboratorul Neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Library of Medicine National Institutes of Health

tel.: +373-69-142-479, svetlana.hadjiu@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Sindromul (Sm) oculocerebrorenal (OCSR), numit și Sm Lowe, reprezintă o afecțiune multisistemică caracterizată prin diverse anomalii ale ochiului, sistemului nervos și rinichilor, face parte din bolile rare, având o prevalență estimată în populația generală de sub 1 la 500 000.

Scopul studiului. Estimarea datelor din literatura de specialitate referitor la etiopatogenia, tabloul clinic și tratamentul OCSR. Descrierea unui caz clinic.

Material și metode. Au fost studiate 34 surse din literatura de specialitate (*Library of PubMed*) privitor la OCSR. Este descris un caz clinic al unui copil diagnosticat cu Sm Lowe în Clinica Neurologie a Departamentului Pediatrie, confirmat prin testări moleculare genetice.

Rezultate. În literatura de specialitate este specificat că Sm Lowe este determinat de mutațiile în gena OCRL localizată pe cromozomul Xq25-26, care codifică polyphosphatidylinositol-4,5-biphosphate 5-phosphatase (PIP2) în aparatul Golgi, fiind expresia unei patologii X-lincate recesive, se întâlnește doar la băieți. Simptomele sugestive bolii sunt: cataracta congenitală bilaterală, glaucom, retardare psihomotorie severă și tubulopatie renală proximală (de tip Fanconi). Confirmarea diagnosticului se face prin aplicarea testelelor enzimatice și celor moleculare. Pot fi disponibile și teste pentru depistarea bolii în perioada prenatală. Tratamentul este complex: medicamentos (pentru controlul glaucomului, corijarea acidozei tubulare, menținerea funcției osoase și ameliorarea problemelor de comportament) și chirurgical (pen-

tru corectarea problemelor oculare. Prognosticul este rezervat. Prezentăm un caz clinic al unui băieţel cu OCRS, diagnosticat pe baza cataractei congenitale, a disfuncţiei tubulare renale şi a tulburărilor neurologice. Prin analiza genetică s-a constatat o mutaţie care determină o substituţie de aminoacizi în exonul 9 al genei OCRL.

Concluzii. Progresele în domeniul ştiinţelor medicale au permis înţelegerea funcţiilor şi rolului genei OCRL-1 în metabolismul celular şi implicarea în patologiile organelor şi sistemelor, ceea ce determină Sm Lowe. Prin prezentarea unui caz clinic am demonstrat existenţa unei variante a Sm Lowe care s-a caracterizat printr-o formă severă a bolii.

Cuvinte-cheie: sindrom, oculocerebrorenal, Lowe, copil

Summary. Etiopathogenetic aspects, clinical manifestations and particulars of treatment of oculocerebrorenal syndrome. The clinical case presentation.

Introduction. Oculocerebrorenal (Sm) syndrome (OCRS), also called Sm Lowe, is a multisystemic condition characterized by various abnormalities of the eye, nervous system (SN) and kidneys, is part of rare diseases, with an estimated prevalence in the general population below 1 to 500,000.

Aim of the study: Analysis of literature data on etiopathogenesis, clinical manifestation and treatment of OCRS. Description of a clinical case of a male child with Lowe Sm.

Material and methods. Analysis the data from the literature on Lowe Sm (34 sources from specialized literature Library of PubMed). Description of a clinical case diagnosed with Lowe Sm in the Neurology Clinic, Department of Pediatrics, confirmed by molecular genetic testing.

Results. In the literature it is specified that Sm Lowe is determined by mutations in the OCRL gene located on the Xq25-26 chromosome, which encodes polyphosphatidylinositol-4,5-biphosphate 5-phosphatase (PIP2) in the Golgi apparatus, being the expression of a recessive X-linked pathology, is found only in boys. Symptoms suggestive of the disease are: bilateral congenital cataract, glaucoma, severe psychomotor retardation and proximal renal tubulopathy (Fanconi type). Confirmation of the diagnosis is made by applying enzymatic and molecular tests. Tests for prenatal disease may also be available. Treatment is complex: medication (to control glaucoma, correct tubular acidosis, maintain bone function and improve behavior problems) and surgery (to correct eye problems). The prognosis is reserved. We present a clinical case of a boy with OCRS, diagnosed on the basis of congenital cataracts, renal tubular dysfunction and neurological disorders. Genetic analysis revealed a mutation that causes amino acid substitution in exon 9 of the OCRL gene.

Conclusions: Advances in medical science have led to an understanding of the functions and role of the OCRL-1 gene in cellular metabolism and involvement in pathologies of organs and systems, which determines Sm Lowe. By presenting a clinical case we demonstrated the existence of a variant of Sm Lowe that was characterized by a severe form of the disease.

Key-words: syndrome, oculocerebrorenal, Lowe, child

Резюме. Этиопатогенетические аспекты, клинические проявления и особенности лечения околоцереброренального синдрома. Описание клинического случая.

Введение. Окулоцереброренальный (Sm) синдром (OCRS), также называемый синдром (Sm) Lowe, представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся различными аномалиями глаз, нервной системы (SN) и почек, является частью редких заболеваний, с распространенностью среди населения в целом примерно 1 до 500000.

Цель. Оценка данных литературы в отношении этиопатогенеза, клинической картины и лечению OCRS. Описание клинического случая.

Материал и методы. Было изучено 34 источника литературы (Библиотека PubMed) по OCRS. Описан клинический случай ребенка с диагнозом Sm Lowe, подтвержденный генетически-молекулярным тестированием.

Результаты. В литературе указывается, что Sm Lowe определяется мутациями в гене OCRL, расположенной на хромосоме Xq25-26, которая кодирует полифосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу (PIP2) в аппарате Гольджи, являясь выражением рецессивной X-связанной патологии, встречается только у мальчиков. Симптомы, указывающие на это заболевание: двусторонняя врожденная катаракта, глаукома, тяжелое психомоторное отставание и проксимальная почечная тубулопатия (тип Фанкони). Подтверждение диагноза производится с помощью ферментативных и молекулярных тестов. Могут быть доступны и пренатальные тесты. Лечение комплексное: медикаментозное лечение (для контроля глаукомы, коррекции канальцевого ацидоза, поддержания функции костей и улучшения поведенческих проблем) и хирургическое вмешательство (для коррекции проблем со зрением). Прогноз остается тяжелым. Представляем клинический случай мальчика с OCRS, диагностированный на основании врожденной катаракты, дисфункции почечных канальцев и неврологических расстройств. Генетический анализ выявил мутацию, вызывающую замену аминокислот в экзоне 9 гена OCRL.

Выводы. Достижения медицинской науки привели к пониманию функций и роли гена OCRL-1 в клеточном метаболизме и вовлечении в патологии органов и систем, что определяет Sm Lowe. Представив клинический случай, мы продемонстрировали существование варианта Sm Lowe, который характеризуется тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова: синдром, окулоцереброренальный, Lowe, ребенок.

Introducere.

Sindromul (Sm) oculocerebrorenal (OCSR) denumit și Sm Lowe, este o afecțiune rară multisistemică caracterizată prin diverse anomalii cu implicarea ochiului, sistemului nervos (SN) și rinichilor [1, 2, 3, 4]. În forma sa clasică pentru prima dată a fost descris de Lowe U, Terry M și Lachlan E, în a. 1952 [3]. În a. 1954 a fost recunoscut un alt Sm - Fanconi renal, asociat cu Sm Lowe [5]. Mai târziu (a. 1965) a fost descoperit pattern-ul recesiv X-lincat de moștenire a bolii [6], întâlnit exclusiv la băieți. Triada simptomatică: cataractă congenitală, deficiență intelectuală severă și disfuncție tubulară renală cu insuficiență renală lent progresivă, caracterizează forma clasică a sindromului [1, 2, 4]. Boala se dezvoltă ca rezultat a unei mutații în gena OCRL1, care codifică proteina 105-kD Golgi, cu activitate fosfatidylinositol(4,5)-bisphosphate-5-phosphatase (prescurtat PIP₂ sau PI(4,5)P₂), o componentă fosfolipidică minoră a membranelor celulare. PIP₂, fiind implicată în modularea funcției proteinelor, îmbogățește membrana plasmatică, formând un substrat pentru o serie de căi de semnalizare a unor proteine importante. În OCSR are loc o deficiență a PIP₂ în aparatul Golgi [7].

OCSR se manifestă de la vârsta de nou-născut, prin simptome clinice cauzate de malformațiile congenitale neurologice, oculare și renale [7]. Copiii bolnavi se nasc cu ambii ochi sever afectați de cataractă congenitală. Pot fi prezente și alte probleme ale ochilor, cum este glaucomul, întâlnit aproximativ la ½ dintre sugari, caracterizat printr-o presiune crescută intraoculară [8]. Majoritatea copiilor cu OCSR au un tonus muscular scăzut de la naștere (hipotonie neonatală severă), la fel și afectarea reflexelor tendinoase (ROT), ceea ce poate compromite respirația și alimentația, ducând la probleme respiratorii și dificultăți de hrănire în prima perioadă a vieții. Dezvoltarea abilităților motorii, cum este șezutul, stațiunea pe picioare și mersul pe jos, sunt întârziate. Mersul autonom apare după cel de-al treilea an de viață [9]. Totodată, au fost raportate convulsii și probleme de comportament, întârziere în dezvoltarea neuropsihică, capacitatea intelectuală variind de la normal la afectat sever. Retardarea psihomotorie este evidentă în copilărie, în timp ce problemele de comportament și complicațiile renale apar la adolescență [10]. Atât testele enzimatică cât și cele moleculare sunt disponibile pentru confirmarea diagnosticului și pentru detectarea prenatală a bolii [11]. Tratamentul include: extracția cataractei, controlul glaucomului, utilizarea medicamentelor pentru corectarea acidozei tubulare, a bolii osoase și problemelor de comportament, este indicată terapia fizică și logopedică [1]. Prognosticul depinde de gradul de afectare al SN și rinichilor.

Scopul studiului. Estimarea datelor din literatura de specialitate referitor la etiopatogenia, tabloul clinic și tratamentul OCSR. Descrierea unui caz clinic al unui copil (băiețel) cu Sm Lowe.

Material și metode. Au fost studiate 34 surse din literatura de specialitate (Library of PubMed) privitor la Sm Lowe. Descrierea unui caz clinic diagnosticat cu Sm Lowe confirmat prin testări moleculare genetice în Clinica Neurologie a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Caz clinic. Prezentăm cazul clinic al unui băiețel cu vârsta de 4,5 luni, internat în clinica neurologie în anul 2017, cu următoarele simptome: convulsii mioclonice, hipotonie generalizată, edeme periferice. Anamneza vieții: copil născut de la a 4-a sarcină, a 4-a naștere cu evoluție fiziologică, la 40 săptămâni de sarcină, cu greutatea 2800 g. Copilul prezintă de la naștere hipotonie și cataractă bilaterală. La vârsta de 1,5 luni a suportat intervenție chirurgicală pentru cataractă, însă performanțele vizuale au rămas slabe. Antecedentele familiale agravate: prezența problemelor oculare și renale la un unchi matern (cataractă congenitală, întârziere în dezvoltare, insuficiență renală și scolioză). Examinare clinică: prezente edeme periferice, nu fixează și nu urmărește obiectele, are o hipotonie marcată, nu îndeplinește mișcările motrice conform vârstei cronologice (nu ține capul, mișcările membrelor sunt lente, nu prinde jucăria), ROT diminuate, prezintă nistagmus orizontal, macrocranie, urechile diferite în dimensiuni, dispuse asimetric și inserate jos, deficit ponderal (4100 g). Examenul neurologic a indicat întârzierea funcției motorii și cognitive. Consultul oftalmologic: cataractă nucleară centrală la ambii ochi, presiune intraoculară crescută și edem cornean. Prin examinările de laborator efectuate s-a stabilit acidoză metabolică tubulară cu hipocaliemie tip II (pH - 6,9; pO₂ - 68,32 mm col. merc.; pCO₂ - 30,13 mm col. merc.; SO₂ - 92,11%; HCO₃ - 16,88 mmol/L; BEb - 7,8 mmol/L; BE eef - 8,05 mmol/L) și hipokalemie. Valorile serice ale Ca - 2,0 mmol/L, Ca⁺ - 1,12 mmol/L, P - 3,7 mmol/L, Na - 120 mmol/L, Cl - 96 mmol/L, creatinina - 0,08 mg/dL, ureea - 64 mg/dL, lactatdehidrogenaza (LDH) - 1200 U/L, creatinkinaza (CK) - 680 U/L. Examenul urinei: fosfaturie (28,89 mg/kg/sut), excreția Ca crescută (7,8 mg/kg/sut), proteinurie (1,86 g/24h). Aceste date au fost sugestive pentru dereglarea reabsorbției tubulare renale a fosfaților și creșterea indicelui de excreție fracțională a fosfatului (EFF). La radiografie, s-au constatat anomalii ale epifizelor radiale și ulnare, dovadă de rahitism. Examenul USG și scanarea renală – sugestivă pentru tubulopatie proximală generali-

Tabelul 1.

Apariția simptomelor sau complicațiilor OCRS în funcție de vârstă [2].

No	Vârsta de debut	Simptome
1.	Prenatal	Cataractă Creșterea nivelului alfa-fetoproteinei
2.	Neonatală	Cataractă Hipotonie musculară ROT profunde absente Creșterea CFK/ LDH Proteinurie cu greutate moleculară mică
3.	1 – 3 luni	Sindromul Fanconi
4.	Sugar și copil mic	Glaucom Deficiență de creștere Întârziere în dezvoltare
5.	Copil	Anomalii de comportament Cicatrici corneene, keloizi Fibroză tubulointerstițială / glomeruloscleroză
6.	Adolescență	Scolioză
7.	Adult	Artropatie Boala renală în stadiul final
8.	Fără vârstă specifică (la orice vârstă)	Convulsii Disfuncție plachetară

zată congenitală. RMN cerebrală: formațiune chistică retrocerebelară dimensională și hipoplazia corpului callosum. Electromiografia – aspect normal. Prin examenul molecular-genetic, peste 1 lună după prima înernare, s-a depistat o mutație în exonul 9 a genei OCRL1, tipul c.741G>T p.(Trp247Cys), sugestivă pentru Sm Lowe. Astfel, a fost confirmat diagnosticul: Sindrom Oculocerebrorenal (Lowe), mutație în exonul 9 a genei OCRL1. Tetraplegie flască. Sindrom nefrotic. Cataractă congenitală. Disfuncția tubulară renală (tubulopatie congenitală). Rahitism hipofosfatic. Întârziere în dezvoltarea fizică și neuropsihică. Chist retrocerebelar de dimensiuni mari, hipoplazia corpului callosum. Tratament: medicație pentru corijarea acidozei tubulare și pentru menținerea funcției osoase, tratament suportiv pentru rahitism. Starea copilului s-a ameliorat. A fost recomandată intervenția chirurgicală pentru extracția cataractei. La vârsta de 9 luni, pe fondalul unei boli respiratorii acute, copilul a dezvoltat insuficiență renală acută, edem cerebral și edem pulmonar, care n-au putut fi corijate și controlate medicamentos, și în consecință, a decedat. La examenul morfopatologic s-a confirmat diagnosticul: Sindrom Oculocerebrorenal (OCRS). Insuficiență renală. Edem cerebral. Edem pulmonar. Cataractă nucleară centrală congenitală bilaterală. Tubulopatie proximală generalizată congenitală. Atrofie corticală, chist retrocerebelar de dimensiuni mari, hipoplazia corpului callosum.

Discuții. OCRS face parte din bolile rare. Con-

form observațiilor Asociației americane și a celei Italiene a Sm Lowe, prevalența estimată în populația generală este de aproximativ 1 din 500 000 [7, 12, 13]. În general, prevalența estimată este cuprinsă între 1 - 10 bărbați la 1.000.000 de locuitori [7]. Conform datelor din literatură, sinonimele Sm Lowe întâlnite, sunt: (1) Sm oculocerebrorenal (OCR); (2) Boala / Sm oculocerebrorenal al lui Lowe (OCRL); (3) Boala lui Lowe; (4) Distrofie oculocerebrorenală [1]. Cauzele OCRS sunt genetice, determinate de reducerea PIP₂. Acesta reprezintă o componentă fosfolipidă minoră a membranelor celulare, care constituie un substrat a multor căi de semnalizare celulară, în special pentru o serie de proteine. Dereglarea proceselor de sinteză condiționează dezechilibrul fosfotozididelor (care joacă un rol central în remodelarea citoscheletului și în transportul membranelor), provocând apariția unor manifestări clinice la naștere și, eventual, complicații tardive. OCRS și alte variante ale bolii apar ca rezultat a mutațiilor în gena OCRL localizată pe brațul lung al cromozomului Xq 25-q 26, care conține 24 de exoni. Gena OCRL codifică proteina 105 PIP₂. În OCRS clasic defectele se concentrează în exonii 8–23, iar în varianta Dent-2 (forma ușoară), doar în primii șapte exoni. Anomaliile genei se transmit de către sexul feminin, X-lincat. Fiind o afecțiune multisistemică, OCRS implică în principal ochii, SNC și rinichii. Simptomele clinice ale bolii sunt evolutive și se modifică în timp (*tab. 1*). La toți copiii afectați cu acest sindrom este prezentă la naștere cataractă con-

genitală bilaterală, hipotonia musculară și areflexie, iar implicarea rinichilor poate lipsi. Sindromul renal, descris ca un Sm Fanconi, poate apărea în primele luni de viață și poate fi diferit în severitate între subiecți. În unele cazuri, poate fi asimptomatic sau prezentarea clinică poate fi neobișnuită. Odată cu înaintarea în vârstă cronologică, frecvent în perioada de adolescență, apar și alte semne de suferință a SN (întârziere a dezvoltării neuropsihice și motorie, tulburări comportamentale cu stereotipii, tulburări de temperament și agresivitate). Deseori sunt prezente dismorfismele faciale: anomalii de poziționare a urechilor, proeminarea boselor frontale, ochi adânci, obrajii dolofani, etc. [1, 14].

Simptomele clinice caracteristice ale Sm Lowe sunt cele descrise mai jos.

(1) *Simptome oculare.* Din partea ochilor se descrie cataracta congenitală bilaterală caracteristică bolii, prezentă de la naștere. De obicei, cataracta se dezvoltă intrauterin, în perioada embrionară precoce, ca consecință a modificărilor de migrație ale epiteliului cristalin embrionar [1, 2, 15] și se diagnostică în 90-100% din cazuri [7]. Un alt simptom ocular este glaucomul, prezent la sub 50% din pacienți, frecvent apare în primul an de viață, dar poate apărea și mai târziu în viață. De asemenea, pe parcursul vieții la 25% dintre indivizi, deseori după 5 ani, se dezvoltă cicatricile și keloidele corneei de origine non-traumatică, responsabile de disfuncția retiniană primară [2, 14, 16, 17]. Alte simptome oculare remarcate: strabismul, nistagmusul orizontal, micro- sau exoftalmosul, sclera albastră, constricția pupilelor, presiunea intraoculară poate fi ridicată sau normală. Modificările din partea ochilor duc adesea la orbire [7].

(2) *Simptome din partea SN.* Un simptom cardinal, primul semn sugestiv, din partea SN este hipotonia musculară neonatală severă, adesea cu absența ROT și periostale [1, 2] care poate fi de diferit grad de severitate, frecvent sever. Hipotonia compromite aspirația și poate cauza probleme respiratorii grave în prima perioadă a vieții. Deseori, hipotonia ridică probleme cu reținerea în dezvoltarea abilităților motorii. Acești copii obțin abilități independente după vârsta de 6-13 ani [2, 17], uneori, mersul autonom apare după 3 ani [1]. Dizabilitatea intelectuală este un simptom comun subiecților cu Sm Lowe. Retardul mental poate fi de severitate variabilă, cel mai des apare ca moderat sau sever [9], iar aproximativ 10% din cazuri se prezintă cu o ușoară întârziere mentală [1]. O parte dintre copiii cu Sm Lowe pot fi cu o dezvoltare neuropsihică normală și un intelect normal [2]. Cu toate acestea, la acești copii pe parcursul vieții pot apărea tulburări comportamentale [7]. Un alt simptom comun, care apare în ½ din cazuri, sunt convulsiile, care

nu apar sub o formă specifică [2, 14], iar o parte din pacienți (sub 9%) prezintă convulsii febrile [18]. Din punct de vedere al dezvoltării psihologice, parcursul pacienților cu Sm Lowe, evoluează cu un model caracteristic de anomalii comportamentale, caracterizat prin tulburări de conduită cu auto- și heteroagresivitate, iritabilitate, accese de furie, comportament obsesiv-compulsiv, mișcări repetitive complexe fără scop, etc. [2, 18]. Cauzele tulburărilor neuropsihice: demielinizarea fibrelor nervoase, glioză, afectarea stratificării cortexului, afectarea substanțială a substanței albe, leziuni chistice ale creierului, deficiență de aminoacizi. Deseori pot fi găsite hipoplazia corpului callosum, chisturi subarahnoidiene și hidrocefalie [7].

(3) *Simptome renale.* Principalul sindrom care caracterizează boala renală este Fanconi renal definit printr-o disfuncție tubulară proximală (tubulopatie proximală generalizată) [4] și insuficiență renală lentă progresivă către a doua sau a treia decadă a vieții [2]. Disfuncția tubulară renală poate lipsi la naștere, iar în primele săptămâni până la luni de viață, se poate manifesta. Severitatea bolii renale poate varia semnificativ între pacienți și tinde să se agraveze odată cu înaintarea în vârstă. Majoritatea pacienților vor dezvolta insuficiență renală cronică în a doua decadă a vieții, iar în stadiu final al bolii vor necesita dializă. Transplantul renal poate fi o șansă pentru acești pacienți [1, 2, 4]. Simptomele comune ale Sm Fanconi renal, includ: (1) proteinurie cu greutate moleculară mică, prezentă la toți pacienții (poate fi utilă în diagnosticul perinatal); (2) hiperaminoacidurie generalizată (apare la sub 80% dintre pacienții cu Sm Lowe clasic, dar numai la ½ din pacienții cu boala Dent-2); (3) enzimurie lisosomică / hiperenzimemie (creșterea nivelului enzimelor lizozomale), aceasta sugerează absorbția afectată comună proteinuriei și cauza deteriorării țesuturilor; (4) acidoză tubulară renală proximală hipercloremică tip II (scăderea producției de amoniac, diferențiază Sm Lowe cu alte forme ale Sm Fanconi renal); (5) fosfaturie (pierderea fosfatului renal, duce la dezvoltarea rahitismului hipofosfatic, osteomalaciei și fracturilor patologice); (6) hiper calciurie (duce la nefrocalcinoză și nefrolitiază); (7) glucozurie; (8) hipokaliemie, frecvent legată de hiperaldosteronismul secundar; (9) acumulare renală defectuoasă de ^{99m}Tc -Technetium-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA), ce constată prezența leziunilor tubulare proximale și cicatricile focale [2, 7, 10]. Au fost stabilite și alte sindroame: uretrohidronefroza bilaterală, nefropatie obstructivă, pielonefrită, sindrom nefrotic incomplet [7]. Insuficiența renală lent progresivă este un semn distinctiv al Sm Lowe care apare în rezultatul afectării ratei de filtrație glomerulară (GFR) [1, 2, 7]. Leziunile tubulare renale progresive

duc la scăderea funcției renale, glomeruloscleroză, în consecință, la fibroză tubulointerstițiară [2].

(4) *Complicațiile* OCRS sunt descrise în continuare. *Anomaliile musculare și scheletice* reprezintă manifestări des întâlnite. Hipotonia musculară duce la hipermobilitate articulară, totodată hipodinamia contribuie la dezvoltarea contracturilor și osteopeniei [1, 2]. *Osteopenia* este prezentă aproape la toți pacienții cu Sm Lowe și se poate agrava în urma acidozei netratate și pierderii fosfatului renal [19]. Alte complicații ale bolii sunt *rahitismul și fracturile patologice*. Pe parcursul vieții o jumătate dintre pacienți dezvoltă *scolioză* cu progresie după pubertate. Printre alte simptome descrise se citează și *criptorhismul*, care trebuie tratat cu preparate hormonale sau, la necesitate, chirurgical [1, 2, 14, 17]. Se remarcă *tenosinovita, artrita și artropatia* [20], raportate mai des la pacienții cu vârsta peste 20 de ani [17]. Se descriu și următoarele manifestări clinice: *fibroză palmară și plantară, nodulii focali, edemul articulațiilor, gleznelor și încheieturilor interfalangiene și metacarpiene*, ulterior cu *contracturi* de flexie și, în cele din urmă, la fracturi osoase [2]. Un simptom caracteristic este *retardul sever al creșterii* în perioada postnatală [2], astfel că acești copii au o înălțime medie sub percentila a treia până la vârsta de 3 ani, iar în continuare, întârzie în dezvoltarea pubertății [21]. *Manifestările orale și dentare* includ hipoplazia smalțului, dentină displastică și erupție dentară întârziată, asociate cu chisturi eruptive [22]. La mai mulți pacienți au fost raportate *leziuni chistice benigne* la nivelul pielii și *chisturi* epidermice mari localizate pe scalp, posibil legate de concentrații extracelulare crescute de enzime lizozomale [23].

Confirmarea diagnozei OCSR se face prin prezența semnelor clinice (*tab. 1*), confirmate prin analiza molecular-genetică. Simptomele cardinale: (1) oculare (cataracta bilaterală congenitală prezentă la naștere); (2) SN (hipotonie și areflexie neonatală; întârziere în dezvoltarea psihomotorie în copilărie și comportament stereotip – în adolescență) și (3) renale (Sm Fanconi renal, poate apărea în primele luni de viață și diferă în severitate între indivizi).

Analiza *molecular-genetică* contribuie la confirmarea diagnozei. Gena OCRL este localizată pe Xq25-26 și cuprinde 24 de exoni care ocupă 52 kb. Regiunea de codare include exonii 1–23. Au fost descrise peste 200 de variante de mutații în gena OCRL, însă la o parte (10-20%) dintre pacienții cu Sm Lowe suspectat, nu a fost găsită nicio variantă. În sindromul Lowe clasic defectele se concentrează în exonii 8–23 [24]. Există o corelație genotip-fenotip în Sm Lowe (fenotip clasic) / boala Dent-2 (fenotip mai ușor), care corelează cu severitatea clinică a bolii. Recent

a fost raportat un pacient cu o variantă p.Asp523Asn care s-a prezentat cu manifestări cerebrale și renale ale Sm Lowe, în timp ce cataracta a fost observată pentru prima dată la vârsta de 10 ani [25]. Mutațiile de novo sunt raportate la 30% dintre bărbații afectați. Astfel, la purtătorii de sex feminin post-pubertal se adăpostesc variante ale OCRL, ceea ce confirmă necesitatea consilierii genetice a femeilor însărcinate suspecte pentru o astfel de problemă, în special, în familiile cu o variantă cunoscută de OCRL [2]. Studiile relatează că mamele transportatori în 25% au posibilitatea să nască un băiat afectat, în 25% – o fiică transportatoare, în 25% – un băiat neafectat și în 25% – o fată non-purtătoare. Mamele băieților afectați de Sm Lowe ar trebui să fie supuse testării prenatale pentru un posibil mozaicism germinal. La necesitate, se recomandă diagnosticul prenatal (screening prenatal) prin prelevarea de lichide amniotice și măsurarea activității PIP₂ în amniocitele cultivate [11]. Un alt parametru care poate fi măsurat în serul matern și lichidul amniotic este alfa-fetoproteina [2, 26], sau prezența cataractei fetale pe imaginile ultrasonografice [27]. Diagnosticul prenatal trebuie oferit tuturor familiilor afectate, astfel, la 9-11 săptămâni se testează activitatea enzimatică în lichidul amniotic, iar la 15-20 săptămâni poate fi efectuată testarea moleculară directă pentru mutațiile genei OCRL1.

Diagnosticul diferențial al OCSR se face de la vârsta de nou-născut cu infecțiile congenitale (în special rubeola), tulburările peroxisomale (tulburările de spectru Zellweger), mitocondriopatiile, distrofiile congenitale miotonice sau miopatiile congenitale (boala Mușchi-Ochi-Creier), Sm Nance-Horan, Sm Smith-Lemli-Opitz; toate se pot asocia cu probleme oculare și hipotonie de la naștere. Pentru a pune în discuție aceste diagnoze, este important să excludem implicarea renală [1]. Rubeola congenitală (la feții expuși de la mama ce a contactat virusul în timpul sarcinii), se caracterizează prin anomalii ale inimii, SN, ochilor și urechilor. Tulburările de spectru Zellweger, se caracterizează prin hipotonie, dificultăți de alimentare și caracteristici faciale anormale, la fel, deficiențe de vedere și auz, convulsii și disfuncții hepatice. Sm Nance-Horan (Sm cataractă-dentară), se caracterizează prin anomalii ale dinților și cataractă congenitală. Sm Smith-Lemli-Opitz, creștere lentă înainte și după naștere, microcefalie, dizabilitate de dezvoltare, defecte multiple, inclusiv disgenezii faciale, cataractă ocazională la naștere, defecte cardiace, defecte de degete (degete suplimentare) și de organe genitale (subdezvoltate la bărbați).

Managementul pacientului cu Sm Lowe este în relație directă cu datele clinico-paraclinice prezente de la naștere (*tab. 2*).

Tabelul 2.

Date clinico-paraclinice de bază sugestive pentru OCRS

Organul afectat	Simptomatologie
Ochi	Cataractă congenitală uni- sau bilaterală, glaucom congenital, buftalmie bilaterală, nistagmus, strabism divergent, creșterea presiunii intraoculare, opacitatea corneei, focare coreoretinale, scăderea fotosensibilității retinei, lipsa fotoreacției, exoftalmie, orbire. USG prenatală - degenerarea fibrelor primare ale lentilelor posterioare. Este indicată consultația oculistului și oftalmoscopia. Intervenție chirurgicală.
Sistem nervos central (SNC)	Retard progresiv în dezvoltarea psihomotorie, hidrocefalie, hipotonie generalizată, tetraplegie flască, tulburări psihologice de dezvoltare. Imagistica prin RMN cerebrală: ventriculomegalie, leziuni în materia albă periventriculară și profundă, hipogenezia corpului callosum, atrofie cerebrală, hipoplazie cerebeloasă, pachigirie, polimicrogirie, migrație neuronală aberantă, chisturi subependimale, localizate în substanța albă, periventriculare. Creșteri ale nivelurilor plasmatice ale LDH, CPK și transaminazelor.
Rinichi	Rahitism hipofosfatic, acidoză metabolică cu fosfaturie cu hipokalemie de tip II, glucozurie, hiperaminoacidurie. Nefropatie obstructivă, pielonefrită, uterohidronefroză, sindrom nefrotic incomplet, insuficiență renală. Se evaluează nivelurile de ioni serici și urinari, cum sunt: Ca, Ca ⁺ , fosfataza alcalină, K, Na, Cl, P, Mg, creatinina și urea serică, dar și excreția P și Ca, calciuria. Este indicată ultrasonografia renală, pentru măsurarea dimensiunilor ambilor rinichi.

Examinările molecular-genetice sunt esențiale în confirmarea Sm Lowe [28, 29]. Autorii unui studiu au realizat o analiză genotip-fenotip a mutațiilor care rezultă în glaucom congenital (fenotipul ocular al Sm Lowe). Autorii au prezentat două modele de analiză a mutațiilor la 2 pacienți cu Sm Lowe (secvențializarea ADN-ului genei OCRL1 în keratinocite). La primul pacient s-a descoperit o mutație nouă localizată în exonul 8 (c.739-742delAAAG, p. Lys192Lys fsX8), relevând modificarea dimensiunii de translație a proteinei OCRL pentru 901 până la 200 de aminoacizi. La al doilea pacient, secvențierea AND-ului a relevat a mutație la coada exonului 14 din OCRL (c. 1595-1631del, p. Tyr477Leu fsX), ceea ce a provocat o modificare a lungimii proteinei la 506 aminoacizi [8].

Tratamentul pacienților cu OCSR este complex. Hipotonia poate duce la probleme de alimentare, pentru ce este necesar aplicarea gavajului nazogastric și măsuri standard pentru refluxul gastroesofagian. Pentru a promova dezvoltarea optimă a vederii trebuie eliminată timpuriu cataracta. Glaucomul necesită medicamente sau o intervenție chirurgicală. Disfuncția tubulară de tip Fanconi se tratează cu suplimente orale de bicarbonat de sodiu sau de potasiu, sau citrat. Dozele trebuie calculate individual. Deseori, este necesară corecția acidozei metabolice, rahitismului hipofosfatic cu calciurie, fosfaturie, administrarea preparatelor de calciu, metaboliților activi, preparate cu vitamina D [2]. La sugari și copii foarte mici, suplimentele orale trebuie ajustate prompt. Rahitismul sugarului trebuie tratat cu suplimente orale de fosfat, calcitriol și vitamina D, cu evitarea cantităților excesive de vitamina D (acestea pot crește excreția rena-

lă de calciu). Tratamentul trebuie să fie orientat spre menținerea nivelului seric de calciu și parathormone [1]. Dieta prevede restricția clorurii de sodiu și galactozei, dar fără restricții în aportul de lichide [7]. Uneori, poate fi nevoie de perfuzii intravenoase [1, 7]. Tratamentul chirurgical pentru extracția cataractei trebuie să fie timpuriu, ce presupune evitarea ambliopiei), rareori, goniectomia pentru glaucomă. Uneori sunt posibile recidivele de cataractă [2, 16]. Examenul oftalmoscopic trebuie efectuat frecvent pentru a depista timpuriu glaucomul. Prescrierea ochelarilor se recomandă la copiii mai mari, care au dobândit abilități vizuale, pentru îmbunătățirea funcției vizuale și abilităților psiho-sociale [1, 2, 7, 17]. Terapia simptomatică are ca scop stimularea proceselor metabolice din SNC, normalizarea indicatorilor de dezvoltare fizică, îmbunătățirea stării sistemului cardiovascular și a țesutului muscular. Sunt recomandate cursuri de nootropil, encefabol, pantogam, vitamine din grupul B, antioxidante [7]. Acidoza tubulară renală trebuie recunoscută și tratată prompt la copil. Se impune corecția conform schemei bicarbonat / citrat (citrat de sodiu și / sau potasiu și bicarbonat de sodiu în doze și combinații variabile), preparate de calciu, complexul de fosfați, metaboliții activi ai vitaminei D, prescrise sub controlul nivelului de calciu și fosfați din ser și urină [7]. La fel, trebuie menținute nivelurile de bicarbonat seric sub 20 mEq / l (dozele pot varia între 1-8 mEqKg / zi, fiind divizate în cel puțin trei doze separate). Citratul de potasiu ajută la prevenirea nefrocalcinozei, totodată tinde să reducă excreția renală de calciu. Aportul de sodiu trebuie ajustat în funcție de gradul de pierdere renală de sare. La pacienții cu

poliurie se administrează suplimentar lichide. Dializă peritoneală sau decizia despre efectuarea unui transplant renal sunt indicate în insuficiența renală cronică [1]. Areflexia este o stare particulară, care nu necesită tratament. Convulsiile necesită tratament cu medicamente specifice. Problemele de comportament și tulburarea obsesiv-compulsivă pot fi tratate cu droguri precum, neurolepticele, antidepressivele, stimulentele și benzodiazepinele, care sunt doar parțial eficiente. Au fost raportate rezultate promițătoare cu clomipramină, paroxetină și risperidonă [1, 2, 17]. Pentru îmbunătățirea creșterii este indicată terapia cu hormonii de creștere [30]. Trebuie tratat corect rahitismul pentru a menține mobilitatea articulară, cu scop de profilaxie a osteopeniei, fracturilor patologice și contracturilor. Pentru prevenirea scoliozei sunt necesare terapii standardizate, inclusiv purtarea unui corset, dacă este necesar, o intervenție chirurgicală) [1]. Pentru complicațiile ortodontice, este necesară terapia ortodontică [31]. Tratamentului hormonal este indicat în criptorhidie, iar chirurgia este rareori necesară [1]. În literatură nu există date privind tratamentul nefrocalcinozei în Sm Lowe. Pot fi utilizate diureticele tiazidice pentru a reduce excreția de calciu la pacienții cu Dent-1 [32]. Utilizarea diureticelor în pierderile renale de potasiu trebuie valorificată contrar riscului de hipokalemie și hipovolemie. Citratul de potasiu poate fi util, deoarece corectează atât hipokalemia cât și acidoza metabolică și s-a dovedit că amână nefrocalcinoza la un model animal cu boala Dent-1 [33]. Terapia de reabilitare este necesară pentru tratarea hipotoniei și a complicațiilor sale. Programele psihologice, pedagogice și ocupaționale adecvate favorizează capacitatea de învățare, prevenind crizele comportamentale din perioada adolescenței [1, 2, 17]. Sunt recomandate programe de intervenție timpurie care includ terapie fizică, terapie ocupațională, terapie de vorbire și limbaj, servicii de educație specială și servicii pentru deficienți de vedere, care ar trebui să înceapă din copilărie. Pacienții cu Sm Lowe necesită să fie monitorizați de o echipă de specialiști medicali pe tot parcursul vieții, incluzând: nefrolog, oftalmolog, neurolog pediatru, pediatru, nefrolog, genetician, ortoped, stomatolog, dermatolog, imagist, nutriționist, endocrinolog, specialist în dezvoltarea copilului, etc.

Prognosticul și calitatea vieții. Pacienții pot deceda în primii ani de viață, ca urmare a bolii renale, a hipotoniei sau a unei susceptibilități sporite la boli infecțioase. Cele mai frecvente cauze de deces sunt: bolile respiratorii, convulsiile și moartea subită. Cel mai des, moartea apare între sfârșitul celui de-al doilea deceniu și începutul celui de-al patrulea deceniu

de viață. Cea mai depărtată cauză a decesului este tubulopatia renală, evoluând progresiv în insuficiență renală [1]. Riscul de deces la copii care nu primesc tratament este edemul cerebral și pulmonar, complicațiile infecțioase, progresia spre uremie terminală [7]. Calitatea vieții depinde de durata manifestărilor mentale și renale, fiind relaționată cu orbirea, retardul mental, rahitismul sever și hipotonia musculară, care limitează copilul în mișcare [1, 2, 7, 17, 33].

În această lucrare am prezentat o observație clinică asupra unui băiețel care a fost diagnosticat cu OCSR. El a prezentat la naștere cataractă congenitală, hipotonie musculară severă, întârziere în dezvoltarea neuropsihică și fizică. Insuficiența renală cu edeme periferice s-a dezvoltat foarte precoce, urmată de acidoză metabolică și proteinurie, fosfaturie, hiper-calciurie, hipokaliemie, sugestive pentru dereglarea reabsorbției tubulare renale a fosfaților și creșterea indicelui de EFF. Aceste descoperiri clinice și de laborator au fost sugestive pentru OCSR. Secvențializarea reacției în lanț a polimerazei acidului dezoxiribonucleic al pacientului, izolat din probele de sânge, a evidențiat o mutație în nucleotidul c.741G>T din exonul 9 a genei OCRL1, rezultând o substituție de aminoacizi p.(Trp247Cys). Astfel de mutații sunt descrise în literatura de specialitate și reprezintă o variantă patogenă cunoscută [34]. Pacientul a fost tratat conform ghidului de tratament. Boala a evoluat progresiv cu insuficiență renală, complicații neurologice și edem pulmonar, pe fondal de infecție respiratorie, ceea ce a determinat cauză decesului la o vârstă mică.

Concluzii.

Pe parcursul anilor s-au făcut multe progrese în ceea ce privește înțelegerea funcțiilor și rolului genei OCRL-1 în metabolismul celular și înțelegerea manifestărilor din partea multor organe și sisteme în cadrul OCSR (Sm Lowe). Posibil că, factorii care determină severitatea bolii sunt legați de specificul mutației, de vârstă, de bolile concomitente și complicații. Am descris cazul clinic al unui băiețel diagnosticat cu Sm Lowe, cu tip de moștenire recesiv X-lincat, mutație în exonul 9 a genei OCRL1, tip c.741G>T p.(Trp-247Cys), care a cauzat o patologie multiorganică cu implicarea ochilor, sistemului nervos și a rinichilor, cu un prognostic nefavorabil. Tubulopatia proximală generalizată congenitală sau Sm Fanconi a progresat prin dezvoltarea insuficienței renale, a edemului cerebral, pulmonar și convulsiilor, pe fondalul cărora copilul a decedat. Prezentarea acestui caz a demonstrat existența unei variante a OCSR, caracterizată printr-o formă severă a bolii. Descoperirile clinice și identificarea mutațiilor în gena OCRL pot îmbunătăți gestionarea pacientului.

Bibliografie

1. Loi Mario. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 16. doi: 10.1186/1750-1172-1-16.
2. Böckenkamp Arend, Ludwig Michael. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(12): 2201–2212.
3. Lowe CU, Terrey M, Mac LE. Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity. *AMA Am J Dis Child*. 1952; 83:164–184.
4. Bockenbauer D, Bokenkamp A, van't Hoff W, Levtchenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, Ludwig M. Renal phenotype in Lowe Syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:1430–1436.
5. Bickel H, Thursby-Pelnam DC. Hyper-amino-aciduria in Lignac Fanconi disease, in galactosemia and in an Obscure Syndrome. *Arch Dis Child*. 1954; 29:224–231.
6. Richards W, Donnel GN, Wilson WA, Stowens D, Perry T. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Dis Child*. 1965; 109:185–203.
7. Leviashvili JG, Savenkova ND, Anichkova IV. RENAL PATHOLOGY FEATURES IN CHILDREN WITH LOWE SYNDROME. Saint-Petersburg, Russia. *Nephrology*. 2015. V. 19, no 6: 53-60.
8. Song E., Luo Na, Alvarado JA, et al. Ocular Pathology of Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe: Novel Mutations and Genotype-Phenotype Analysis. *Scientific Reports*, 2017, V. 7, Article number: 1442 (2017).
9. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioural profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet*. 1993; 46:297–303. doi: 10.1002/ajmg.1320460312.
10. Ramirez IB, Pietka G, Jones DR, et al. Impaired neural development in a zebrafish model for Lowe syndrome. *Hum Mol Genet*. 2012; 21, 1744–1759, doi:10.1093/hmg/ddr608 (2012).
11. Sethi SK, Lunardi J, Kabra M, Deka D, Bagga A. Antenatal diagnosis of Lowe syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2010; 14:296–297. doi: 10.1007/s10157-010-0267-2.
12. Coca SG, Rely RF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. ed. *Genetic diseases of the kidney*. ELSEVIER, 2009; 587-596.
13. Zhang YQ, Wang F, Ding J, Yan H, YangYL. Novel OCRL mutations in Chinese children with Lowe syndrome. *World J Pediatr* 2013; 9 (1): 53–57 12.
14. Nussbaum RL, Suchy SF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (Lowe syndrome) In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. Ch 252. Mc-Graw Hill, New York; 2001. pp. 6257–6266.
15. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. Pathogenesis of cataracts in patients with Lowe's syndrome. *Ophthalmology*. 1986; 93:1046–1051. doi: 10.1016/S0161-6420(86)33622-4.
16. Walton DS, Katsavounidou G, Lowe CU. Glaucoma with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *J Glaucoma*. 2005; 14:181–185. doi: 10.1097/01.jig.0000158850.07732.05.
17. McSpadden K (2010) *Living with Lowe Syndrome: A guide for families, friends and professionals*. Lowe Syndrome Association Inc., Chicago Ridge, 2010.
18. Kenworthy L, Charnas L. Evidence for a discrete behavioral phenotype in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet*. 1995; 59:283–290. doi: 10.1002/ajmg.1320590304.
19. Charnas LR, Gahl WA. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Adv Pediatr*. 1991; 38:75–107.
20. Elliman D, Woodley A. Tenosynovitis in Lowe syndrome. *J Pediatr*. 1983; 103:1011. doi: 10.1016/S0022-3476(83)80759-8.
21. Bokenkamp A, Bockenbauer D, Cheong HI, Hoppe B, Tasic V, Unwin R, Ludwig M. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr*. 2009; 155:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.049.
22. Rodrigues Santos MT, Watanabe MM, Manzano FS, Lopes CH, Masiero D. Oculocerebrorenal Lowe syndrome: a literature review and two case reports. *Spec Care Dentist*. 2007; 27:108–111.
23. Nandedkar MA, Minus H, Nandedkar MA. Eruptive vellus hair cysts in a patient with Lowe syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21:54–57.
24. Hichri H, Rendu J, Monnier N, Coutton C, Dorseuil O, Poussou RV, Baujat G, Blanchard A, Nobili F, Ranchin B, Remesy M, Salomon R, Satre V, Lunardi J. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat*. 2011; 32:379–388.
25. Recker F, Zaniew M, Bockenbauer D, et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30:931–943.
26. Miller RC, Wolf EJ, Gould M, Macri CJ, Charnas LR. Fetal oculocerebrorenal syndrome of Lowe associated with elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol*. 1994; 84:77–80.
27. Daskalakis G, Anastasakis E, Lyberopoulos E, Antsaklis A. Prenatal detection of congenital cataract in a fetus with Lowe syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30:409–410.
28. Recker F, Zaniew M, Böckenbauer D et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (6): 931–943.
29. Liu T, Yue Z, Wang H et al. Novel Mutation of OCRL1 in Lowe Syndrome. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1):89-92.
30. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108:730–735. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60397-1.
31. Ruellas AC, Pithon MM, dos Santos RL, de Oliveira DD, de Oliveira AM, de Oliveira MM. Orthodontic treatment of a patient with Lowe syndrome. *Am J Orthod*

Dentofac Orthop. 2011; 140:562–568. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.12.039.

32. Raja KA, Schurman S, D’Mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent’s disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:2938–2944.

33. Cebotaru V, Kaul S, Devuyt O, et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the

CIC-5 knockout mouse model of Dent’s disease. Kidney Int. 2005; 68:642–652.

34. Suarez-Artiles L, Perdomo-Ramirez A, Ramos-Trujillo E, Claverie-Martin F. Splicing Analysis of Exonic OCRL Mutations Causing Lowe Syndrome or Dent-2 Disease. Genes (Basel). 2018; 9(1). pii: E15. doi: 10.3390/genes9010015.

MIGRENA PRIN TREALŢI FACTORIDE RISC VASCULARI LA PACIENŢII CU BOALA PARKINSON. STUDIU CAZ-CONTROL.

Lilia Rotaru - dr. şt. med., conf. cercet.,

Laboratorul Neurologie Funcţională, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Rezumat.

Legăturile dintre boala Parkinson şi factorii de risc vasculari precum şi bolile cardiovasculare sunt cunoscute. Acest studiu a evaluat performanţa motorie şi cognitivă la pacienţi cu boala Parkinson şi factori de risc vasculari şi a comparat riscul cardiovascular în funcţie de prezenţa sau absenţa migrenei.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, migrena, factori de risc vasculari, performanţă cognitive, performanţă motorie.

Summary. Migraine among other vascular risk factors in patients with Parkinson's disease. Case-control study.

The links between Parkinson’s disease and vascular risk factors as well as cardiovascular disease are known. This study evaluated motor and cognitive performance in patients with Parkinson’s disease and vascular risk factors and compared cardiovascular risk according to the presence or absence of migraine.

Key-words: Parkinson’s disease, migraine, vascular risk factors, cognitive performance, motor performance.

Резюме. Мигрень среди других сосудистых факторов риска у больных болезнью паркинсона.

Связь между болезнью Паркинсона и сосудистыми факторами риска, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями известна. В этом исследовании оценивались двигательные и когнитивные способности пациентов с болезнью Паркинсона с наличием сосудистых факторов риска, а также сравнивался риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия или отсутствия мигрени.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мигрень, сосудистые факторы риска, когнитивные способности, двигательная активность.

Material şi metode:

În studiu au fost încadraţi pacienţi consecutivi cu diagnostic stabilit de boala Parkinson. Gravitatea afectării motorii a fost obiectivizată prin scala UPDRS II. În baza acestei scale au fost calculate scorurile pentru tremor – TrScore şi pentru akinezie-rigiditate – ARScore. Pentru determinarea afectării calităţii vieţii a fost utilizat chestionarul PDQ39. Iar performanţa cognitivă a fost determinată prin intermediul scalei MoCA. La aceşti pacienţi a fost estimată prezenţa factorilor de risc vascular (FRV), inclusiv prezenţa migrenei (Mg). Au fost determinate scorurile QRISK3 şi riscul relativ cardiovascular. Datele au fost analizate statistic prin intermediul programului SPSS. Gravitatea bolii, afectarea calităţii vieţii, performanţa cognitivă, scorurile QRISK3 şi riscul rela-

tiv au fost analizate la toţi pacienţii cu BP din studiu, apoi - în funcţie de prezenţa/absenţa la pacienţi a FRV, iar ulterior a Mg.

Rezultate:

Au fost examinaţi 29 pacienţi cu boala Parkinson cu vârsta medie de 63,3±8,1 cu o durată medie a bolii de 48,9±12,9 luni şi o vârstă medie de debut de 59,0±8,7 ani,

Gravitatea bolii a fost apreciată prin scorul UPDRS în faza off, acesta fiind în mediu de 44,8±13 puncte. Riscul cardiovascular a fost determinat prin aplicarea scalei QRISK 3. În întreg lotul studiat scorul QRISK3 a fost de 14,9±9,5 puncte, iar riscul relativ – 2,95±8,3.

La pacienţii cu BP încadraţi în studiu au fost determinate: prezenţa factorilor de risc vascular (FRV)

în special prezența migrenei (Mg) ca și factor de risc vascular. Astfel s-a constatat că din numărul total de pacienți cu BP studiați, 25 (86,2%) comportau FRV și doar 4 (13,8%) – nu comportau FRV. Migrena a fost prezentă la 41% din pacienții cu FRV din acest studiu.

Vârsta pacienților cu BP, cu și fără FRV, a fost similară. Pacienții cu BP și FRV au înregistrat scoruri mai mari decât cei fără FRV pentru indicii ce caracterizează gravitatea bolii: UPDRS II - $46,73 \pm 11,75$ (vs. $42,75 \pm 23,71$), TrScore - $0,94 \pm 0,56$ (vs. $0,88 \pm 0,33$), ARScore - $0,82 \pm 0,53$ (vs. $0,70 \pm 0,12$), precum și pentru afectarea calității vieții: PDQ39 - $52,78 \pm 27,81$ (vs. $41,25 \pm 20,16$); ei au înregistrat scoruri cognitive mai mici: MoCA - $21,75 \pm 4,07$ (vs. $22,60 \pm 3,29$), ne atingând, însă, semnificația statistică (tabelul 1).

Tabelul 1

	BP+FRV	BP-FRV
Vârsta	$64,91 \pm 7,38$	$64,20 \pm 14,17$
UPDRS off	$46,73 \pm 11,75$	$42,75 \pm 23,71$
TrScore off	$0,94 \pm 0,56$	$0,88 \pm 0,33$
ARScore off	$0,82 \pm 0,53$	$0,70 \pm 0,12$
PDQ39	$52,78 \pm 27,81$	$41,25 \pm 20,16$
MoCA	$21,75 \pm 4,07$	$22,60 \pm 3,29$

Pacienții cu BP cu și fără Mg, la fel au avut vârste similare. Pacienții cu BP și Mg, comparativ cu cei cu BP fără Mg, au avut indicii de afectare a calității vieții PDQ39 mai mare: $55,00 \pm 31,12$ (vs. $48,88 \pm 24,35$), iar scorul cognitiv MoCA mai mic $21,48 \pm 4,20$ (vs. $22,09 \pm 3,90$), fără diferență statistic semnificativă. În schimb la pacienții cu BP și Mg riscul relativ cardiovascular a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu BP fără Mg - $2,80 \pm 6,84$ (vs. $1,53 \pm 0,66$, $p=0,02$) (tabelul 2).

Tabelul 2

	BP+Mg	BP-Mg
Vârsta	$64,74 \pm 8,22$	$65,00 \pm 7,61$
UPDRS off	$45,96 \pm 11,19$	$46,53 \pm 12,59$
TrScore off	$0,85 \pm 0,52$	$0,96 \pm 0,57$
ARScore off	$0,78 \pm 0,44$	$0,85 \pm 0,58$
PDQ39	$55,00 \pm 31,12$	$48,88 \pm 24,35$
MoCA	$21,48 \pm 4,20$	$22,09 \pm 3,90$
Risk Relativ	$2,80 \pm 6,84^{**}$	$1,53 \pm 0,66$

** - $p=0,02$

Discuții

Asocierile bolii Parkinson cu factorii de risc cardiovasculari și bolile cardiovasculare află de mult timp în centrul atenției. Legăturile sugestive între boala CV și BP nu sunt limitate doar la factorii de

risc, ci și la boala CV manifestă. Pacienții recent diagnosticați cu BP pot avea un risc statistic semnificativ crescut pentru un infarct miocardic ulterior (IM): studiul bazei de date a Agenției Naționale de Asigurări de Sănătate din Taiwan, a constatat un risc de IM la pacienții cu BP de 1,67. (IC 95%, 1,15-2,41) [15]. În momentul diagnosticării BP, boala ischemică a cordului (BIC) pare să fie la fel de frecventă ca și la persoanele non-BP (OR de 1,05 (IC 95%, 0,93-1,19) [6]. S-a constatat că un diagnostic anterior de accident vascular cerebral a fost mai frecvent la pacienții cu BP decât la lotul control non-PD (OR 5,00; IC 95%, 1,44-17,35) [22]. Riscul crescut pentru un diagnostic primar de după un accident vascular cerebral ar putea fi explicat, în parte, prin modificările vasculare și prin afectarea ischemică a creierului cauzată de un accident cerebrovascular. Un studiu mare din Regatul Unit a demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic după diagnosticul de BP (OR 1,55; IC 95%, 0,98-2,46) [6]. Luate împreună există dovezi, deși nu definitive, că riscul de IM și accident vascular cerebral poate fi crescut după diagnosticarea BP.

Joo-Hyun Park și col. au efectuat cel mai mare studiu populațional de cohortă de pînă în prezent, raportul pacienților cu BP și non-BP în vîrstă de >40 ani, fiind de 1:5, cu 25624 și 128120 persoane incluse respectiv, cu o supraveghere din 2010 pînă în 2017 pentru apariția infarctului miocardic (IM), accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic și insuficienței cardiace congestive (ICC). În grupul pacienților cu BP, comparativ cu grupul de pacienți non-BP, s-au constatat riscuri mai mari pentru IM (HR 1,43; CI 1,28 – 1,59), pentru AVC ischemic (HR 1,42; CI 1,31 – 1,54), pentru ICC (1,65; CI 1,52 – 1,78) și pentru mortalitatea generală (HR 2,7; CI 2,60 – 2,81). Efectul BP asupra dezvoltării IM și AVC a fost mai exprimat la femei decât la bărbați, iar asupra dezvoltării AVC ischemic, ICC și mortalității generale a fost mai exprimat la pacienții mai tineri decât la cei mai în vîrstă.

Acest studiu a demonstrat că pacienții cu BP comportă un risc mai mare de IM, AVCI, ICC și mortalitate generală decât pacienții non-BP. Mecanismele ce stau la baza acestei asocieri nu sunt clare, însă la ea ar putea contribui: disfuncția autonomă, stresul oxidativ, inflamația, medicația anti-parkinsoniană, precum și comorbiditățile.

Conform studiilor, co-morbiditatea vasculară este semnificativ asociată cu afectarea cognitivă și a mersului la pacienții cu PD precoce, care poate avea implicații prognostică și de tratament [17]

Rezultatele actualului studiu găsește o afectare mai mare cognitivă și motorie, dar nesemnificativă,

probabil indicând necesitatea extinderii lotului de studiu. În schimb migrena se evidențiază ca și factor de risc vascular. În continuare vor fi prezentate relațiile BP și Mg.

Conexiunile bolii Parkinson cu migrena. Studiile clinice și epidemiologice au sugerat că unele tulburări de mișcare sunt prezente mai frecvent la indivizii care suferă de migrenă [11]. Mecanismele plauzibile care leagă migrena cu tulburările de mișcare includ lezarea structurilor cerebrale relevante asociate anterior cu migrenă [5], disfuncția dopaminei (care a fost presupusă drept factor cauzal în patogeneza migrenei) [8], parkinsonism din cauza unei leziuni cerebrale sau a unei boli vasculare ischemice (ambele legate de migrenă) [9, 10, 18] sau leziuni legate de depunerea fierului în ganglionii bazali și structurile conexe (de asemenea, anterior au fost legate de migrenă) [23].

Migrena este cea mai frecventă afecțiune neurologică atât la bărbați, cât și la femei [13]. Dincolo de impactul său asupra sănătății publice, migrena este de interes științific datorită condițiilor cu care este comorbidă, manifestărilor sale variate și a profilului epidemiologic caracteristic de-a lungul vieții. Simptomele migrenei și caracteristicile asociate variază în funcție de vârstă, începând de la echivalenți ai migrenei la vârste fragede sau posibili precursori, până la simptome asemănătoare cu aura, dar fără dureri de cap [7]. Studiile populaționale anterioare au constatat că migrenoșii, în special cei cu aură, au un risc crescut de boli cerebrovasculare (leziuni subclinice de tip infarct, accident vascular cerebral evident și hipertensiuni ale materiei albe) și BCV (infarct miocardic, factori de risc CVD) [20]. În mai multe studii, subiecții cu migrenă au avut cote înalte de Sindromul Picioarelor Neliniștite, în comparație cu cei fără dureri de cap [20, 25].

Este plauzibil ca migrena să fie legată de tulburări de mișcare și de simptome motorii. Afectarea dopaminergică, comună atât la parkinsonism cât și la SPN, a fost presupusă drept factor cauzal în patogeneza migrenei timp de mai mulți ani. Se consideră că simptomele asociate ale migrenei, precum căscatul excesiv, greața și vomela ar putea fi cauzate de stimularea receptorilor dopaminergici, iar studiile farmacologice ale agoniștilor de dopamină sugerează prezența unei hipersensibilități dopaminergice la pacienții cu migrenă [4]. Natura relației este probabil complicată, deoarece dopamina poate fi atât terapeutică cât și patogenă în migrenă [4, 8], iar în unele studii [2, 24] s-a sugerat că BP poate avea un efect favorabil asupra migrenei după diagnostic.

Alte studii au sugerat că migrenoșii, mai frecvent decât nonmigrenoșii, au acumulări crescute de

fier în nucleele cerebrale profunde [23]. Fierul este esențial pentru funcția neuronală normală, inclusiv reglarea dopaminei [12]. Depunerea fierului non-hem, în special în ganglionii bazali, în mod normal, crește până la vârsta mijlocie timpurie, după care rata acestei creșteri încetinește sau se menține în platou. A fost observată o creștere relativă sau o scădere a acumulării de fier într-o varietate de tulburări cronice ale creierului, inclusiv în ambele BP, unde fierul este crescut în substanția nigra și SPN, unde există dovezi în unele studii privind scăderea depozitelor de fier. Depunerea fierului poate fi ea însăși patogenă, un marker al deteriorării țesuturilor datorate altor procese sau un epifenomen reversibil [5]. În caz că, depunerea crescută de fier observată la migrenoși reflectă (direct sau indirect) leziunea neuronală, acest lucru ar fi în concordanță cu simptomele parkinsoniene apărute mai târziu.

În cele din urmă, bolile cerebrovasculare și leziunile traumatiche ale creierului (LTC) sunt ambele motive plauzibile pentru care migrena ar putea fi legată de parkinsonism, deoarece ambele au fost asociate separat cu migrena și ambele pot fi cauze ale parkinsonismului [10, 14]. Disfuncția DA a fost considerată drept un mecanism central al patologiei după leziunea traumatică a creierului [1] și durerea de cap posttraumatică este printre cele mai frecvente manifestări ale leziunii traumatiche a creierului [16].

Studiile anterioare [2, 24] au sugerat că BP poate avea un efect favorabil asupra prognosticului migrenei - poate datorită modificărilor în nocicepție sau poate datorită medicamentelor administrate pentru tratamentul BP [3].

Într-un studiu au fost cercetate 5.620 persoane cu vârste cuprinse între 33 și 65 de ani timp de 25 de ani. La momentul lansării studiului, 3924 dintre participanți nu aveau dureri de cap, 1028 aveau dureri de cap non-migrenoase, 238 aveau migrene fără aură și 430 aveau migrene cu aură. Scopul studiului a fost de a constata mai târziu la care grup de studiu vor apărea mai târziu simptomele Parkinson. Conform acestui studiu 2,4% dintre persoanele care au suferit de migrenă cu aură au dezvoltat ulterior Parkinson, comparativ cu 1,1% dintre cei fără dureri de cap. Cei care au avut migrene cu aură au avut un risc de 3,6 de a raporta cele puțin patru simptome cardinal ale Parkinson; cei care au avut migrenă fără aură au avut un risc de 2,3 de a prezenta simptomele bolii Parkinson. De asemeni, acest studiu a constatat că femeile ce sufereau de migrenă cu aură, mai frecvent au avut un istoric familial de boală Parkinson, comparativ cu persoanele care nu aveau dureri de cap.

Scher I. et al. [19] au testat relația migrenei la vârsta mijlocie cu parkinsonismul de mai târziu. În acest

scop cohorta AGES-Reykjavik (născuții în 1907-1935) a fost urmărită din 1967. Durerile de cap au fost clasificate pe baza simptomelor evaluate la vârsta mijlocie. Din 2002 până în 2006, 5764 de participanți au fost reexaminați pentru a evalua simptomele de parkinsonism, diagnosticarea bolii Parkinson (BP) și constatarea istoricului familial de BP.

Subiecții cu migrenă la vârsta mijlocie, în special cei cu migrenă cu aură (MA), au avut o probabilitate mai mare decât alții de a avea simptome parkinsoniene (OR MA = 3,6 [IC 95% 2,7–4,8]) și BP diagnosticată (OR MA = 2,5 [95% CI 1,2–5,2]). Femeile cu MA au avut mai multe șanse să aibă un părinte (OR MA = 2,26 [IC 95% 1,3–4,0]) sau o soră (OR MA = 1,78 [IC 95% 1,1–2,9]) cu BP. Asociațiile au fost independente de bolile cardiovasculare și leziunile ischemice la IRM. Acest studiu sugerează că ar putea exista o vulnerabilitate comună a pacienților pentru migrenă și parkinsonism sau unele consecințe ale migrenei s-ar putea să joace un rol în apariția parkinsonismului. Pentru a identifica mecanismele candidate responsabile de constelația comorbidităților ar fi necesare studii observaționale genetice și longitudinale.

Concluzii:

Pacienții cu BP care comportă și factori de risc vascular sunt mai puternic afectați din punct de vedere al performanței motorii și cognitive. Printre factorii de risc vascular se remarcă migrena, a cărei prezență sporește semnificativ riscul cardiovascular al pacienților.

Bibliografie:

1. Bales JW, Wagner AK, Kline AE, Dixon CE. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: a dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**: 981–1003.
2. Barbanti P, Fabbrini G, Vanacore N, et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia* 2000; **20**: 720–723
3. Barbanti P, Fabbrini G. Migraine and the extrapyramidal system. *Cephalalgia* 2002; **22**: 2–11
4. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci* 2013; **34** (suppl 1):S 67–S70
5. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; **81**: 1260–
6. Becker C, Jick SS, Meier CR. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 31–35
7. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006; **67**: 246–251
8. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010; **23**: 275–281.

9. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO Study. *J Neurol* 2010; **257**:5–14

10. de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. *Stroke* 2012; **43**: 2574–2579

11. d'Onofrio F, Barbanti P, Petretta V, et al. Migraine and movement disorders. *Neurol Sci* 2012; **33** (suppl 1):S55–S59

12. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012; **46**:1–Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007; **4**: 371–386

13. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common” neurologic disorders? *Neurology* 2007; **68**: 326–337

14. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013; **28**:1222–1229

15. Liang HW, Huang YP, Pan SL. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J* 2015; **169**: 508–514

16. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Walker W, Dikmen S. Characterization of headache after traumatic brain injury. *Cephalalgia* 2012; **32**: 600–606

17. Naveed M, Lawton M.A. 2, Diane M A Swallow D., et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016, **31**(10):1518–1526

18. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; **72**:893–901

19. Scher I., Webster G., Sigurdur S., et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik study. *Neurology*, 2014; vol. 83(14): p.1246–1252.

20. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; **339**:b3914.

21. Schurks M, Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalalgia* 2012; **32**: 382–389

22. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; **19**: 53–55

23. Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, et al. Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. *Headache* 2012; **52**:236–243

24. van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg* 1992; **94**(suppl):S168–S170

25. Winter AC, Schurks M, Berger K, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* 2013; **33**: 130–135

VARIAȚII CROMOZOMIALE LA BĂRBAȚII INFERTILI

¹Stela RACOVITĂ - doctorand, asist. univ., ¹Svetlana CAPCELEA - dr. în șt med., conf. univ.,

¹Veaceslav MOȘIN - dr. hab med., prof. univ., ²Elena HALABUDENCO - medic genetician,

²Ana MIȘINA - medic citogenetician, ²Tatiana SAMOILENCO - medic citogenetician,

^{1,2}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr hab în șt. med. ^{1,2}Mariana SPRINCEAN - dr. în psihol., conf. univ.

¹USMF Nicolae Testemițanu, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

tel.: +373-69-580-223, stela.racovita@usmf.md

Rezumat.

Introducere: Infertilitatea masculină prezintă etiologie heterogenă, cel mai frecvent fiind cauzată de tulburările de spermatogeneză. Cele mai comune cauze genetice la bărbații cu spermograma sever afectată sunt anomalii cromozomiale.

Obiectiv: Studiarea variațiilor cromozomiale la bărbații infertili pentru confirmarea importanței investigații citogenetice a bărbaților cu spermograma sever afectată.

Materiale și metode: Cercetarea prezintă un studiu descriptiv prospectiv pe un lot de 1432 de bărbați infertili, din populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2017-2018. La toți pacienții a fost efectuată spermograma. La 44 pacienți cu spermograma sever afectată au fost investigați citogenetic prin tehnica clasică de marcaj G. Pentru raportarea rezultatelor a fost utilizată nomenclatura conform ISCN (*International System of Cytogenetic Nomenclature*) 2016.

Rezultate: Din numărul total de 1432 de bărbați investigați 766 (53,5%) au prezentat valori normale ale materialului seminal - normozoospermie și 666 (46,5%) au prezentat tulburări de spermatogeneză. Din numărul total de 44 bărbați infertili cu spermograma sever afectată, 33 au prezentat cariotip normal 46, XY (75%) și 11 (25%) au prezentat variații de număr sau structură a cromozomilor. 8 pacienți (18%) au prezentat variații în cromozomii sexuali X sau Y, iar 3 pacienți (8%) variații ale cromozomilor autozomi.

Concluzie: Ponderele anomaliilor cromozomiale identificate în lotul bărbaților infertili cu spermograma sever afectată a fost de 25%. Investigarea citogenetică este importantă pentru diagnosticul etiologic, managementul și sfatul genetic acordat cuplurilor cu probleme de infertilitate inclusiv, candidate la tehnicile de reproducere asistată.

Cuvinte-cheie: variații cromozomiale, bărbați, infertilitate, cariotip

Summary. Chromosomal variations in infertile man.

Introduction: Infertility in men has a heterogeneous etiology, most commonly caused by spermatogenesis disorders. The most common genetic causes in men with severe seminogram disorders are chromosomal abnormalities.

Objectives: Study of chromosomal variations in infertile men aimed to confirm the importance of cytogenetic investigation of men with severe seminogram disorders.

Materials and methods: The presented work is a prospective descriptive study on a group of 1432 infertile men originated from the Republic of Moldova during the years 2017 – 2018. In all patients the seminogram was carried out. In 44 patients with severe seminogram disorders, cytogenetic investigations were administered using the classical G banding technique. To report the results was used *The International System of Cytogenetic Nomenclature*, 2016 (ISCN).

Results: Of the total number of 1432 men investigated in 766 (53,5%) were determined normal values on seminogram, i. e. normozoospermia and 666 (46,5%) had spermatogenesis disorders. Of the total number of 44 infertile men with severely impaired seminogram, 33 had normal karyotype 46,XY (75%) and 11 (25%) have shown variations in the number or structure of chromosomes. 8 patients (18%) had variations in sex chromosomes X or Y, and 3 patients (8%) had variations in autosomal chromosomes.

Conclusion: The share of chromosomal abnormalities identified in the group of infertile men with severely impaired seminogram was 25%. Cytogenetic investigation is important for etiological diagnosis, management and genetic counseling for the couples with reproductive problems including for candidates for assisted reproductive techniques.

Key-words: chromosomal variations, men, infertility, karyotype.

Резюме. Хромосомные aberrации у мужчин с бесплодием.

Введение: Мужское бесплодие – патология с гетерогенной этиологией, наиболее часто связанная с нарушениями сперматогенеза. Наиболее частые генетические причины тяжёлых нарушений спермограммы – хромосомные aberrации.

Цель: Изучение хромосомных вариантов у мужчин с бесплодием для подтверждения важности цитогенетических исследований при тяжёлых нарушениях спермограммы.

Материалы и методы: Представленная работа содержит результаты описательного проспективного исследования группы 1432 мужчин с бесплодием из Республики Молдова за 2017 – 2018 гг. У всех пациентов была обследована спермограмма. У 44 пациентов с тяжёлыми нарушениями спермограммы было выполнено цитогенети-

ческое исследование с классическим G-окрашиванием хромосом. При сообщении результатов была использована номенклатура ISCN (*International System of Cytogenetic Nomenclature*), 2016.

Результаты: Из общего числа 1432 обследованных мужчин у 766 (53,5%) были нормальные значения спермы – нормозооспермия, а у 666 (46,5%) были нарушения сперматогенеза. Из общего числа 44 мужчин с бесплодием и тяжёлыми нарушениями спермограммы у 33 был нормальный кариотип 46,XY (75%) и у 11 (25%) были вариации числа или структуры хромосом. У 8 пациентов (18%) были вариации половых хромосом X или Y, у 3 пациентов (8%) были вариации аутосом.

Заключение: Доля выявленных хромосомных аномалий в группе пациентов с тяжёлыми нарушениями спермограммы составила 25%. Цитогенетические исследования важны для этиологической диагностики, ведения и генетического консультирования пар с репродуктивными нарушениями, в том числе кандидатов для применения методов вспомогательной репродукции.

Ключевые слова: хромосомные аберации, мужское бесплодие, кариотип.

Introducere.

Infertilitatea masculină (IM) reprezintă o colecție de condiții heterogene, fiind cauzată cel mai frecvent de tulburările de spermatogeneză. IM se manifestă clinic prin astenozoospermie, teratozoospermie, oligospermie și azoospermie în proporție de 75% [1]. Etiologia producerii și funcției de spermă afectată poate fi legată de diferiți factori congenitali sau dobândiți, care acționează la nivel pre-testicular, post-testicular sau direct la nivel testicular. În ciuda multor tehnici avansate care au îmbunătățit abilitățile de diagnostic, etiopatogeneza eșecului testicular rămâne necunoscută în circa 50% din cazuri și este denumită „infertilitate idiopatică” [2].

Factorii genetici pot fi identificați în fiecare dintre cele trei categorii de la nivel pre-testicular, testicular și post-testicular, aceasta se explică prin implicarea numărului impunător de gene în proporție de 2000 care se exprimă în țesutul testicular, ce controlează diferențierea organelor sexuale, homeostazia hormonală, spermatogeneza [3]. Cele mai frecvente cauze genetice la bărbații cu spermograma sever afectată sunt anomaliile cromozomiale și frecvența lor este invers corelată cu concentrația de spermatozoizi. Pacienții cu număr redus de spermatozoizi și azoospermie non-obstructivă prezintă un risc crescut pentru anomaliile cromozomiale. Prevalența anomaliilor cromozomiale în populația generală a bărbaților infertili variază de la 2% până la 7%, ceea ce reprezintă o creștere de 8-10 ori, în comparație cu grupul de nou-născuți neselectați [4]. În grupurile de pacienți cu oligozoospermie moderată anomaliile cromozomiale sunt detectate în aproximativ 4% [5]. În timp ce la pacienții azoospermici prevalența variațiilor cromozomiale a fost raportată între 15 și 25%, în funcție de subgrup a bărbaților azoospermici studiați [6]. Datorită frecvenței înalte a anomaliilor cromozomiale în rândul bărbaților cu azoospermie non-obstructivă și oligozoospermie moderată, cariotipul este primul test genetic care trebuie efectuat la pacienții cu tulburări de spermatogeneză cantitative. În plus, acest test

genetic este indicat bărbaților cu istoric familial de avorturi recurente, malformații, tulburări cognitive de dezvoltare sau infertilitate indiferent de concentrația de spermă [5].

Obiectiv: Studiarea variațiilor cromozomiale la bărbații infertili pentru confirmarea importanței investigației citogenetice a bărbaților cu spermograma sever afectată.

Materiale și metode: Cercetarea prezintă un studiu descriptiv prospectiv pe un lot de 1432 de bărbați infertili, din populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2017-2018. Pacienții provin din cuplurile infertile ce s-au adresat în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. La toți pacienții a fost efectuată spermograma realizată după o perioadă de 2-7 zile de abținere sexuală, conform criteriilor de referință a analizei spermei din 2010 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

La 44 pacienți cu spermograma sever afectată au fost investigați citogenetic prin tehnica clasică de marcaj G, pe limfocite din sângele periferic fiind analizate 15 metafaze dintre care 5 cariotipate. Pentru raportarea rezultatelor a fost utilizată nomenclatura conform ISCN (*International System of Cytogenetic Nomenclature*) 2016.

Rezultate: În departamentul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, pe parcursul anilor 2017-2018 a fost realizată spermograma la 1432 de bărbați infertili (*tabelul 1*). Din numărul total de 1432 de bărbați investigați 766 (53,5%) au prezentat valori normale ale materialului seminal - normozoospermie și 666 (46,5%) au prezentat tulburări de spermatogeneză. Cea mai frecventă anomalie a spermatogenezei a fost înregistrată astenozoospermia la 306 bărbați cu o frecvență de 21,3%. Urmată de oligozoospermia fiind diagnosticată la 271 bărbați în 21,0%. La 89 bărbați a fost înregistrată azoospermia, frecvența fiind de 6,3%. (*figura 1*).

Din numărul total de 44 bărbați infertili cu spermograma sever afectată, 33 au prezentat cariotip nor-

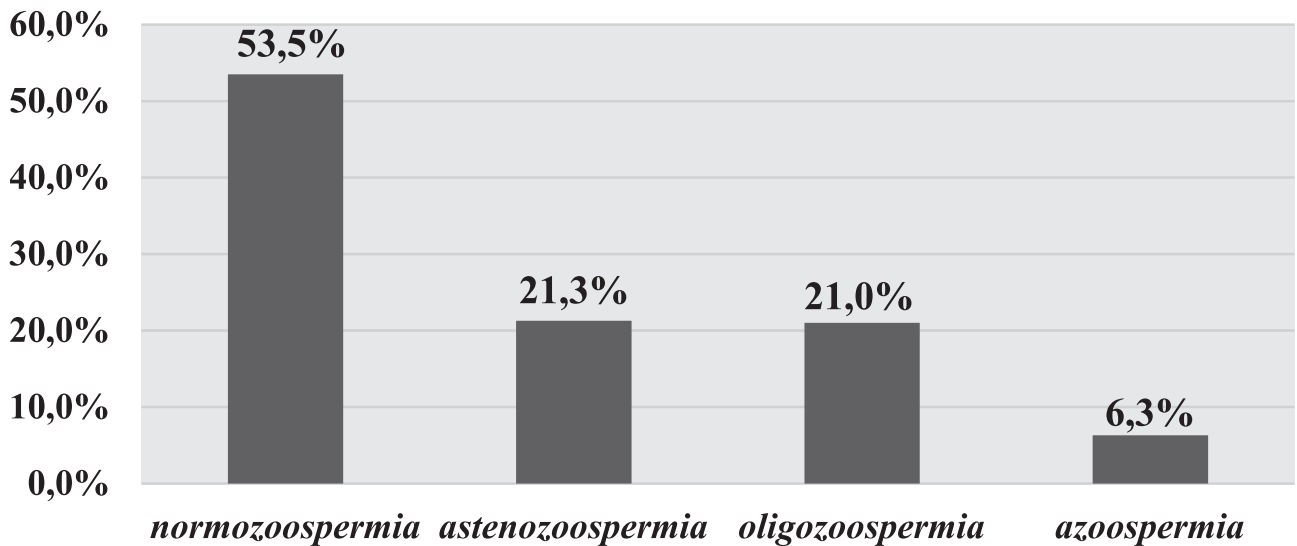


Figura 1. Distribuția rezultatelor analizei spermogramei diagnosticate în perioada anilor 2017-2018.

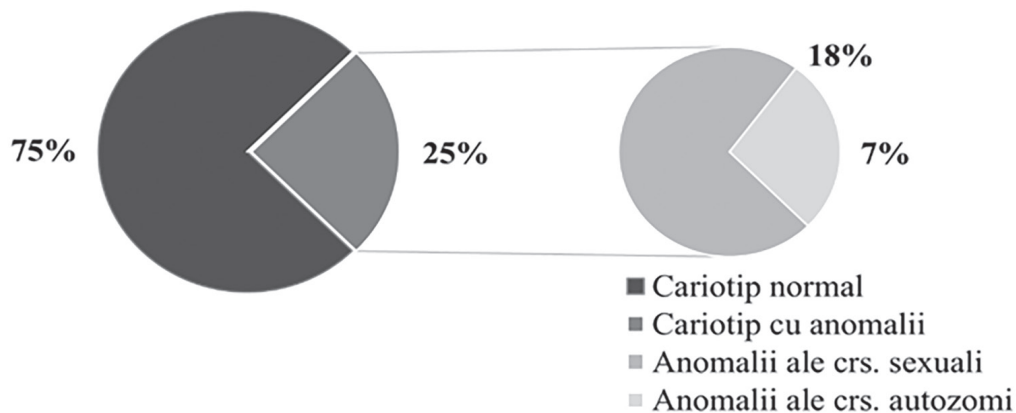


Figura 2. Frecvența bărbaților infertili pe anomalii cromozomiale, anii 2017- 2018

mal 46,XY (75%), (figura 1) și 11 (25%) au prezentat variații de număr sau structură a cromozomilor. 8 pacienți (18%) au prezentat variații în cromozomii sexuali X sau Y, iar 3 pacienți (8%) variații ale cromozomilor autozomali (figura 2).

La cei 8 pacienți identificați cu anomalii cromozomiale de sex în 5 cazuri au fost depistate anomalii cromozomiale de număr și în 3 cazuri - variații de structură. Dintre anomaliile cromozomiale de număr în toate 5 cazuri au fost identificate aneuploidii X (Sindromul Klinefelter), în 4 cazuri forma clasică 47,XXY și un caz forma mozaică 47,XXY/46,XY (80/20%). Variațiile de structură a cromozomilor sexuali depistate au fost în 3 cazuri duplicații ale brațului distal al cromozomului Y - 46,XYqh⁺ (figura 3), (tabelul 1).

Cea mai frecventă variantă citogenetică a Sindromului Klinefelter identificată a fost forma clasică 47,XXY în 4 cazuri (80%) (figura 2), urmată de forma: mozaică 47,XXY/46,XY un caz (20%). Toate

cazurile au fost diagnosticate la vârsta postpubertară de 30-35 de ani.



Figura 3. Cariotip 47,XXY Sindromul Klinefelter forma clasică, la pacient de 31 de ani.

Tabelul 1.

Repartizarea bărbaților infertili pe anomalii cromozomiale

Cariotip	Nr. pacienților (n=11)	Fenotip
47,XXY	4	Azoospermie
47,XXY/46,XY(80%/20%)	1	Azoospermie
46,XYqh+	1	Azoospermie
46,XYqh+ (Yqh≤18q)	1	Azoospermie
46,XYqh+ (Yqh<18q)	1	Azoospermie
46,XY,der(7),t(12;7)(12qter::7p21→pter)	1	Azoospermie
46,XY,15ps+	1	Oligozoospermie
46,XY,21ps,13ps	1	Oligozoospermie

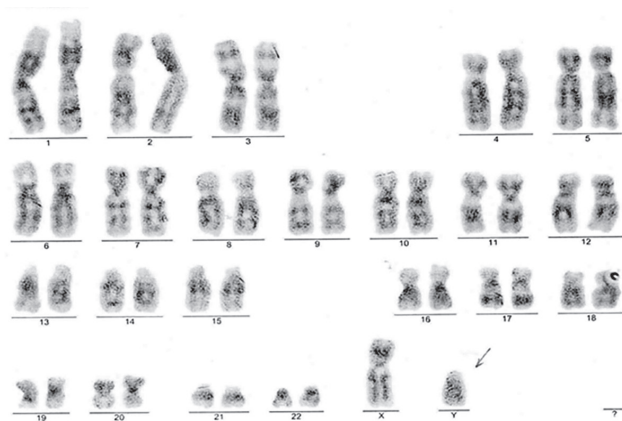


Figura 4. Cariotip 46,XYqh+ la bărbat cu azoospermie, 36 de ani.

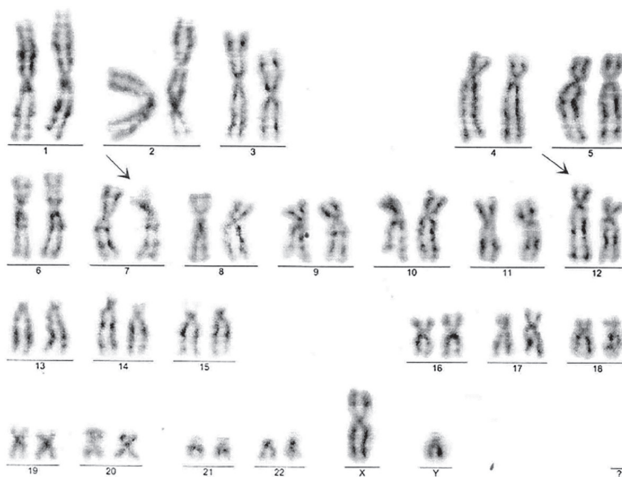


Figura 5. Cariotip 46,XY,der(7),t(12;7)(12qter::7p21→pter) la bărbat cu azoospermie, vârsta 30 de ani

În 3 cazuri au fost depistate variații ale cromozomilor autozomi, un caz la bărbat cu azoospermie s-a identificat translocăție reciprocă echilibrată 46,XY,der(7),t(12;7)(12qter::7p21→pter) (figura 4), în 2 cazuri polimorfisme ale cromozomilor acrocentrici

46,XY,15ps+, 46,XY,21ps,13ps, ambii pacienții cu oligozoospermie (tabelul 1).

Discuții.

Ponderea anomaliilor cromozomiale identificate în lotul bărbaților infertili cu spermograma sever afectată în perioada anului 2017-2018 a fost de 25%. Cele mai frecvente au fost identificate anomaliile cromozomilor sexuali în 18%, iar anomaliile cromozomilor autozomi în 7% (figura 1, tabelul 1). Cele mai multe anomalii cromozomiale au fost depistate la bărbații cu azoospermie în număr de 9, urmată de 2 pacienți cu oligozoospermie. Frecvența înaltă a anomaliilor cromozomiale la bărbații azoospermici este descrisă și în studiile de specialitate. Frecvența anomaliilor cromozomiale fiind invers corelată cu concentrația de spermatozoizi, astfel la bărbații cu azoospermie fiind cele mai frecvente. Se observă în studiul nostru de asemenea că, anomaliile cromozomiale de număr ale cromozomilor sexuali sunt cele mai frecvente la bărbații azoospermici, în timp ce anomaliile structurale autosomale sunt mai frecvente la bărbații cu oligozoospermie [6].

Din 44 bărbați infertili investigați citogenetic 5 au prezentat disomia X cu o frecvență de 11,3%. Această frecvență înaltă a Sindromului Klinefelter printre bărbații infertili este raportată și în sursele bibliografice [7]. Se estimează că sindromul Klinefelter provoacă 1-3% din totalul cazurilor de infertilitate masculină [8]. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt similare cu datele din literatură care relatează aceeași incidență înaltă pentru forma clasică 47,XXY a Sindromului Klinefelter. Aproximativ 80-90% dintre pacienții cu sindromul Klinefelter prezintă un cariotip 47,XXY uniform – forma clasică, în care este prezent un cromozom X suplimentar în toate compartimentele somatice și ale celulelor germinale. Restul 10-20% prezintă cromozomi X supranumerari cum ar fi

(48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY), sau mozaicism 47,XXY/46,XY, sau cu implicarea anomaliilor de structură ale cromozomului X [9].

Sindromul Klinefelter prezintă diversitate atât citogenetică cât și fenotipică, cu vârsta tabloul clinic se accentuează, astfel diagnosticarea pacienților la vârste timpurii poate fi eșuată. Același fenomen se observă și în studiul nostru (*figura 2*), cele mai multe cazuri au fost diagnosticate postpubertar, ceea ce prezintă un factor nefavorabil pentru rata succesului de recuperare a spermatozoizilor.

Polimorfismele cu implicarea cromozomului Y sunt menționate în studiile privind infertilitatea masculină, în special la bărbații cu azoospermie și oligozoospermie severă. Varianta polimorfă a cromozomului Y– (Yqh+) în studiul nostru a fost diagnosticată la 3 pacienți cu azoospermie (*tabelul 1*). Acest subiect devine din ce în ce mai controversat datorită rolului heterochromatinei, fără a avea o relevanță clinică pe deplin elucidată [10].

Translocațiile reciproce sunt cele mai frecvente anomalii cromozomiale echilibrate, fiind relatate la 0,9 din 1000 nou-născuți și în aproximativ 1% din bărbații infertili [11]. Frecvența translocațiilor reciproce este de nouă ori mai mare la bărbații infertili decât la bărbații sănătoși. În studiul nostru a fost identificată translocația reciprocă echilibrată 46,XY,-der(7),t(12;7) (12qter::7p21→pter) la bărbat cu azoospermie. Azoospermia la acești bărbați se datorează prin implicarea a mii de gene autosomale în controlul direct sau indirect a formării testiculelor, funcționării lor și spermatogenezei [12].

Implicarea polimorfismelor cromozomilor acrocentrici 13, 14, 15, 21, 22 în infertilitatea masculină este relatată și în studiile de specialitate. În studiul nostru au fost depistate duplicații în sateliții cromozomilor acrocentrici 13, 15, și 21, la 2 bărbați cu oligozoospermie 46,XY,15ps+ și 46,XY,21ps,13ps (*tabelul 1*). Deși sateliții sunt părți componente de heterocromatină în unele studii a fost demonstrată o corelație pozitivă între frecvența variantelor cromozomilor acrocentrici cu sateliți și sterilitate, datorită asocierii lor cu riscul de non-disfuncție care conduce la gameți cu aneuploidie [13].

Concluzii:

Ponderea anomaliilor cromozomiale identificate în lotul bărbaților infertili cu spermograma sever afectată a fost de 25%. Datele prezentate arată necesitatea explorării citogenetice a oricărui bărbat cu sper-

mograma sever afectată. Analiza cromozomilor este indicată pentru diagnosticul etiologic, managementul și sfatul genetic acordat cuplurilor cu probleme de infertilitate inclusiv, candidate la tehnicile de reproducere asistată.

Bibliografie

- Poongothai J, Gopenath T S, Manonayaki S, Genetics of human male infertility, Singapore Med J 2009; 50(4): 336.
- Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update. 2015;21(1):56–83.
- Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 271–285 (2011).
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Vol. 15, Nature Reviews Urology. 2018.
- Pylyp LY, Spinenko LO, Verhogyad N V., Zukin VD. Chromosomal abnormalities in patients with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia. J Assist Reprod Genet. 2013;30(5):729–32.
- R.B. Donker V. Vloeberghs H. Groen H. Tournaye C.M.A. van Ravenswaaij-Arts and J.A. Land, Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences, Human Reproduction, pp. 1–7, 2017.
- Alberto Ferlin, Florina Raicu, Valentina Gatta, Daniela Zuccarello, Giandomenico Palka, Carlo Foresta, Male infertility: role of genetic background, Reproductive BioMedicine Online, Vol 14. No 6. 2007 734-745.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. (2004) Klinefelter's syndrome. Lancet, 364, 273–283.
- Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. J Androl 2003; 24: 41–48.
- Verp MS, Rzeszotarski MS, Martin AO, Simpson JL. Relationship between Y-chromosome length and first-trimester spontaneous abortions. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:433-8.
- Eisa Tahmasbpour & Dheepa Balasubramanian & Ashok Agarwal, A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART), J Assist Reprod Genet (2014) 31:1115–1137.
- Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:762-770.
- Penna Videau S., Araujo H., Ballesta F., Balleacă J. L., Vanrell J. A. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men, Archives of Andrology, 2001. 46:3, 205-210.

EPILEPSIILE LA COPILUL CU PARALIZIE CEREBRALĂ SPASTICĂ

^{1,2}Ludmila CUZNEȚ - doctorand, neuropediatru,

^{1,2}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med.,

^{1,2}Cornelia CĂLCÎI - conf. univ., dr. șt. med.,

^{1,3}Ludmila FEGHIU - doctorand, neuropediatru,

¹Corina GRÎU - doctorand, neurolog,

^{2,4}Ninel REVENCO - prof. univ., dr. hab. șt. med.,

¹Departamentul de Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul Național de Epileptologie

tel.: +373-69-484-669, lcuznet@yandex.ru

Rezumat.

Introducere. Epilepsia, una dintre cele mai răspândite afecțiuni ale creierului la copil, fiind o patologie cronică, deseori este asociată cu Paralizie cerebrală (PC). Ambele reprezintă cauze comune de invalidizare și mortalitate ale copiilor.

Scopul studiului: Aprecierea tipului crizelor epileptice și particularităților tratamentului epilepsiei la copiii cu PC spastică, cu scop de ameliorare a calității vieții acestor copii.

Materiale și metode. Studiu prospectiv (a. 2017-2019) pe un lot de 54 copii (vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani) diagnosticați cu PC, dintre care au fost selectați 28 de copii (52%), cu Epilepsie pe fondal de PC spastică, formele: spastică bilaterală (17 cazuri – 60,7%) și unilaterală (11 – 39,3%), cu diverse tipuri de accese convulsive. Au fost excluși din studiu copiii cu convulsii febrile. Examinări: electroencefalografice (EEG) și imagistice prin rezonanță magnetică nucleară cerebrală (RMN).

Rezultate. Au fost înregistrate următoarele tipuri de convulsii: focale – 64,3%, generalizate – 28,6%, polimorfe – 7,1%. Modificări EEG: focale (40,9%), focale cu extindere bilaterală (23,4%); generalizate (25%), inclusiv hipsaritmie (3,6%); mixte (7,1%). RMN: atrofie corticală (21,4%), formațiuni chistice de diverse dimensiuni: unilaterale (46,4%) și bilaterale (14,3%); leucomalacie periventriculară (10,7%), porencefalie (3,6%), anomalii de dezvoltare ale creierului (3,6%). Rezultate pozitive în tratament prin: monoterapie (57,2%), biterapie (32,1%) și politerapie (10,7%).

Concluzii. Epilepsia are un debut precoce la copiii cu PC spastică, frecvent fiind asociată cu crize epileptice, cel mai des acestea au debut focal. Ele se pot transforma în crize focale bilaterale, dar mai rar crizele pot avea extindere și debut generalizat, fiind asociate cu diverse anomalii structurale ale creierului. Răspunsul la tratament fiind corelat cu severitatea afectării creierului, deseori necesitând control cu unul sau mai multe preparate anti-epileptice. Tratamentul incorect influențează negativ neuro-dezvoltarea.

Cuvinte-cheie: epilepsie, paralizie cerebrală, spastică, tratament

Summary. Epilepsies in children with spastic cerebral paralysis.

Introduction. Epilepsy, one of the most common brain diseases in children, being a chronic pathology, is often associated with Cerebral Palsy (CP). Both are common causes of disability and child mortality.

Aim of the study: Assessment of the type of epileptic seizures and the peculiarities of the treatment of epilepsy in children with spastic CP, in order to improve the quality of life of these children.

Materials and methods. Prospective study (2017-2019) on a group of 54 children (aged between 2 and 5 years) diagnosed with CP, from which 28 children (52%) were selected, with Epilepsy on the background of spastic CP, forms: bilateral spastic (17 cases - 60,7%) and unilateral (11 – 39,3%), with various types of seizures. Children with febrile seizures were excluded from the study. Examinations: electroencephalographic (EEG) and brain magnetic resonance imaging (MRI).

Material and methods: The following types of convulsions were registered: focal – 64,3%, generalized – 28,6%, polymorphic – 7,1%. Modified EEG: focal lengths (40,9%), focal lengths with bilateral extension (23,4%); generalized (25%), including hypsarhythmia (3,6%); mixed (7,1%). MRI: cortical atrophy (21,4%), cystic formations of various sizes: unilateral (46,4%) and bilateral (14,3%); periventricular leukomalacia (10,7%), porencephaly (3,6%), brain development abnormalities (3,6%). Positive results in treatment through: monotherapy (57,2%), biotherapy (32,1%) and polytherapy (10,7%).

Conclusions. Epilepsy has an early onset in children with spastic CP, frequently being associated with epileptic seizures, most often with focal onset. These can turn into bilateral focal crises, but less often crises can have generalized extension and onset, being associated with various structural abnormalities of the brain. The response to treatment is correlated with the severity of the brain damage, often requiring control with one or more antiepileptic drugs. Improper treatment negatively influences neurodevelopment.

Key-words: epilepsy, cerebral palsy, spasticity, treatment

Резюме. Эпилепсии у детей с спастическим церебральным параличом.

Введение. Эпилепсия, одно из самых распространенных заболеваний головного мозга у детей, являясь хронической патологией, часто ассоциируется с церебральным параличом (ДЦП). Обе являются частыми причинами инвалидности и детской смертности.

Цель: оценка типа эпилептических припадков и особенностей лечения эпилепсии у детей со спастическим ДЦП с целью улучшения качества жизни этих детей.

Материалы и методы. Проспективное исследование (2017-2019 гг.) группы 54 детей (в возрасте от 2 до 5 лет) с диагнозом ДЦП, из которых было отобрано 28 детей (52%), с эпилепсией на фоне спастического ДЦП, формы: двусторонняя спастическая (17 случаев - 60,7%) и односторонняя (11 случаев - 39,3%), с различными типами приступов. Дети с фебрильными судорогами были исключены из исследования. Обследования: электроэнцефалографическое (ЭЭГ) и магнитно-ядерный резонанс (МРТ) головного мозга.

Результаты: Регистрировались следующие виды судорог: очаговые - 64,3%, генерализованные - 28,6%, полиморфные - 7,1%. ЭЭГ: фокальные изменения (40,9%), фокальные с двусторонним распространением (23,4%); генерализованные (25%), включая гипс аритмию (3,6%); смешанные (7,1%). МРТ: атрофия коры головного мозга (21,4%), кистозные образования разного размера: односторонние (46,4%) и двусторонние (14,3%); перивентрикулярная лейкомаляция (10,7%), порэнцефалия (3,6%), аномалии развития мозга (3,6%). Положительные результаты в лечении: монотерапия (57,2%), биотерапия (32,1%) и поли терапия (10,7%).

Выводы. Эпилепсия имеет раннее начало у детей со спастическим ДЦП, часто ассоциируется с эпилептическими припадками с очаговым началом. Они могут переходить в двусторонние фокальные припадки, но реже припадки могут иметь генерализованное распространение и начало, будучи связанными с различными структурными аномалиями мозга. Ответ на лечение коррелирует с тяжестью поражения головного мозга, часто требуя контроля с помощью одного или нескольких противоэпилептических препаратов. Неправильное лечение отрицательно влияет на нервное развитие.

Ключевые слова: эпилепсия, детский церебральный паралич, спастичность, лечение.

Introducere.

Paralizia cerebrală (PC), este cea mai comună formă a dizabilității fizice în copilărie, reprezentând o tulburare a neurodezvoltării care rezultă dintr-o leziune nonprogresivă a creierului fetal sau în curs de dezvoltare, are ca rezultat afectarea funcțională a motricității și invaliditatea copilului [9, 14, 15, 23]. PC este desemnată ca fiind o tulburare cronică a mișcării și posturii [21], care constă dintr-o serie de sindroame neurologice clinice de etiologie eterogenă [17]. PC este cauzată de mai mulți factori care au afectat creierul imatur în perioadele prenatală, perinatală sau postnatală [18], având o prevalență la nivel mondial între 1,5 și 3,8 (aproximativ 2,1) la 1000 de nașteri raportate în întreaga lume [23]. Însă, prevalența estimată a PC în Republica Moldova, conform unor studii, este diferită decât în alte țări europene, ceea ce impune necesitatea unor studii suplimentare a acestei patologii la noi în țară [12]. În plus, PC, fiind determinată de leziuni cerebrale, este una dintre cele mai frecvente cauze ale dizabilității motorii la copii și este frecvent asociată cu alte probleme, cum ar fi retardul mental, defectele senzoriale și epilepsia [17]. În literatura de specialitate semnificația epilepsiei la pacienții cu PC este discutată în mod controversat. Rata epilepsiei este de aproximativ o treime din pacienții cu PC și această cifră este proporțională cu gradul dizabilității motorii și cognitive [10, 11, 16, 17]. Studiul de față a urmărit să descrie caracteristicile epilepsiei la o populație de pacienți cu PC spastică.

Scopul studiului: Cercetarea de față a avut ca scop aprecierea tipului crizelor epileptice și particularităților tratamentului epilepsiei la copiii cu PC spastică, cu scop de ameliorare a calității vieții acestor copii.

Materiale și metode. Pe parcursul anilor 2017-2019 la Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Tetemișanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului, a fost realizat un studiu prospectiv pe un lot de 28 de copii (16 băieți și 12 fete), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, diagnosticați cu PC spastică, selectați din 54 copii cu PC. Cei 28 de copii au prezentat următoarele forme de PC: spastică bilaterală (17 cazuri – 60,7%; tetraplegia spastică – 8 cazuri și diplegia spastică – 9) și unilaterală (11 – 39,3%) și diverse tipuri de accese convulsive în cadrul epilepsiei confirmate. Au fost excluși din studiu copiii cu convulsii febrile. Am studiat posibilități factori de risc pentru dezvoltarea PC. Diagnosticul etiologic al PC a inclus obținerea datelor istorice, istoricul prenatal, boli ale mamei, cursul sarcinii, istoric perinatal și postnatal, starea neurologică și starea somatică generală, rezultatele investigațiilor neurologice. Au fost efectuate următoarele examinări instrumentale: neurofuncționale prin electroencefalografie (EEG) și neuroimagistice prin rezonanță magnetică nucleară cerebrală (RMN). Caracteristicile fenotipice și constatările instrumentale au fost comparate între pacienții cu diverse tipuri de PC spastică.

Rezultatele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programei t-Student.

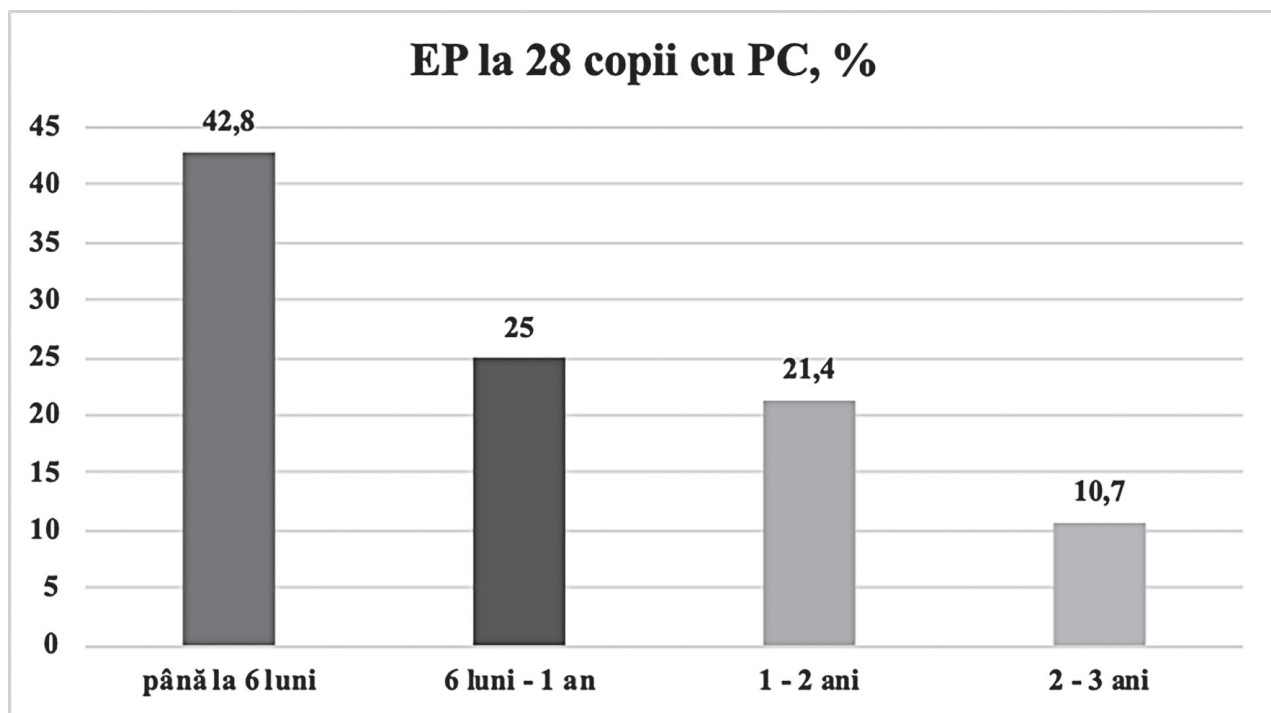


Figura 1. Vârsta de debut a epilepsiei la copiii cu PC spastică (lot de studiu).

Notă: EP – epilepsie, PC – paralizie cerebrală.

Rezultate. Diagnosticul de PC la cei 28 copii examinați a fost confirmat la vârsta de 2 ani. Printre antecedentele sugestive s-au întâlnit următoarele: evoluție patologică a sarcinii – 13 cazuri (46,4%), evoluție patologică a travaliului – 5 (17,9%), prematuritate – 9 (32%), infecții intrauterine – 4 (14,3), suferință hipoxică perinatală – 3 (10,7%), traumatism craniocerebral – 2 cazuri (7%), infecții postnatale – 1 caz (3,6%). Convulsiile neonatale s-au înregistrat la 8 copii (28,6%) – în primele 72 de ore de viață și la 5 (17,9%) – mai târziu neonatal. Semnele de suferință din partea SNC marcate de tulburările motorii au fost apreciate de la vârstele timpurii la majoritatea copiilor – 21 cazuri (75%), iar la ceilalți 7 copii (25%) semnele de disfuncție motorie au devenit vizibile odată cu înaintarea în vârstă. Cel mai frecvent acești copii au fost înregistrați cu forma unilaterală de PC – 6 cazuri (21,4%). Doar un copil cu PC spastică bilaterală a fost sugestiv din punct de vedere clinic pentru PC, după vârsta de 5 luni. La copiii cu PC crizele epileptice s-au dezvoltat în perioada copilăriei fragede, până la vârsta de 3 ani (fig. 1).

Din graficul de mai sus observăm că în majoritatea cazurilor epilepsia a debutat până la vârsta de un an – 19 cazuri (67,9%). Au fost înregistrate diverse tipuri de accese epileptice: focale, generalizate și polimorfe (fig. 2). Formele severe ale epilepsiei s-au asociat cu manifestări epileptice particulare și cu forme grave de PC (tetraplegia spastică). Printre accesele generalizate s-au întâlnit spasmele epileptice – un caz

din 8 (12,5%), ceea ce a determinat apariția unei forme severe de epilepsie, denumită sindromul West sau encefalopatie epileptică. S-a constatat, că cu cât mai devreme în vârstă apărea epilepsia, cu atât mai gravă era evoluția acesteia. Tipurile acceselor epileptice înregistrate au corelat cu modificările structurilor cerebrale.

Tipologia și topografia crizelor epileptice a fost apreciată cu ajutorul examinărilor suplimentare, cum este EEG și RMN cerebrală. Modificările electroencefalografice au fost sugestive pentru tipul epilepsiei: focală, focală cu extindere bilaterală, generalizată, inclusiv hirsaritmie (sindrom West) și mixtă (fig. 3). Printre formele de epilepsie mixtă cu evoluție severă, cu accese polimorfe, la debutul bolii s-au constatat spasme epileptice rezistente la drogurile specifice.

Examenul imagistic prin RMN cerebrală a fost determinant pentru topografia leziunii și etiologia epilepsiei, fiind denumită – Epilepsie structurală. Astfel, modificările structurilor creierului au fost diverse, de la atrofia corticală, formațiuni chistice de diverse dimensiuni: unilaterale și bilaterale până la leucomalacie periventriculară, porencefalie și anomalii de dezvoltare ale creierului (fig. 4). Cel mai frecvent, formațiunile chistice unilaterale s-au asociat cu epilepsia focală din cadrul PC spastice unilaterale sau numită și forma hemiparetică. În schimb, modificările structurale severe ca, formațiunile chistice bilaterale, porencefalia și anomalii de dezvoltare ale creierului, în majoritatea cazurilor, au corelat cu formele severe de epilepsie, cum sunt encefalopatiile epileptice.

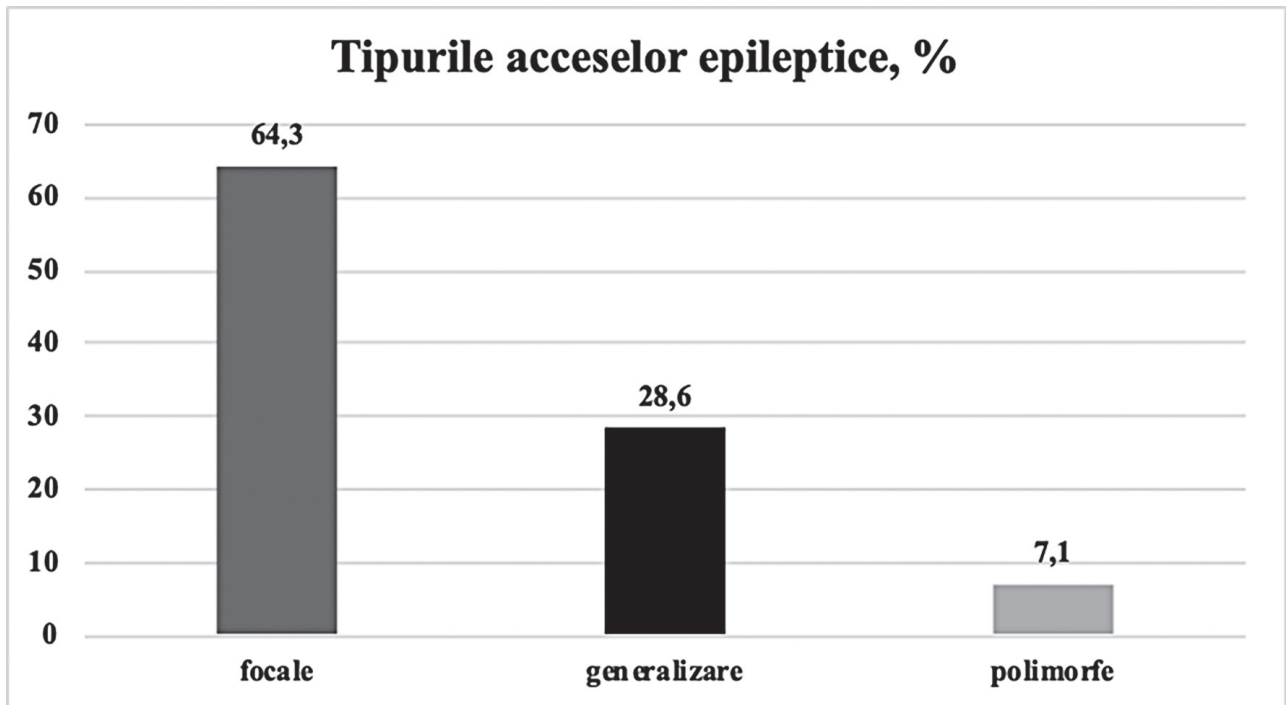


Figura 2. Tipurile acceselor epileptice la copiii cu PC spastică (lot de studiu).

La majoritatea copiilor cu PC spastică și epilepsie a fost diagnosticat retardul mental de diferite grade de severitate: ușor – 21,4%, moderat – 32,1%, sever – 32,1%, profund – 14,4%.

Parte din epilepsiile copilului cu PC spastică au răspuns la tratamentul cu droguri antiepileptice prin monoterapie – 16 cazuri (57,2%), în 9 cazuri (32,1%) – prin biterapie, iar în 3 cazuri (10,7%) a fost nevoie de politerapie, deoarece a fost vorba de formele seve-

re de epilepsie cu farmacorezistență terapeutică. Cele mai frecvente droguri administrate în monoterapie au fost Valproatele (în crizele generalizate) și Carbamazepina sau Leviteracetamul – în cele focale. În unele cazuri cu contraindicații pentru Valproate a fost utilizat Fenobarbitalul, Clonazepamul sau Lamotrigina (mai rar). În biterapie cele mai frecvente combinații utilizate au fost: Valproatele și Leviteracetamul; Valproatele și Clonazepamul; Valproatele și Lamotrigi-

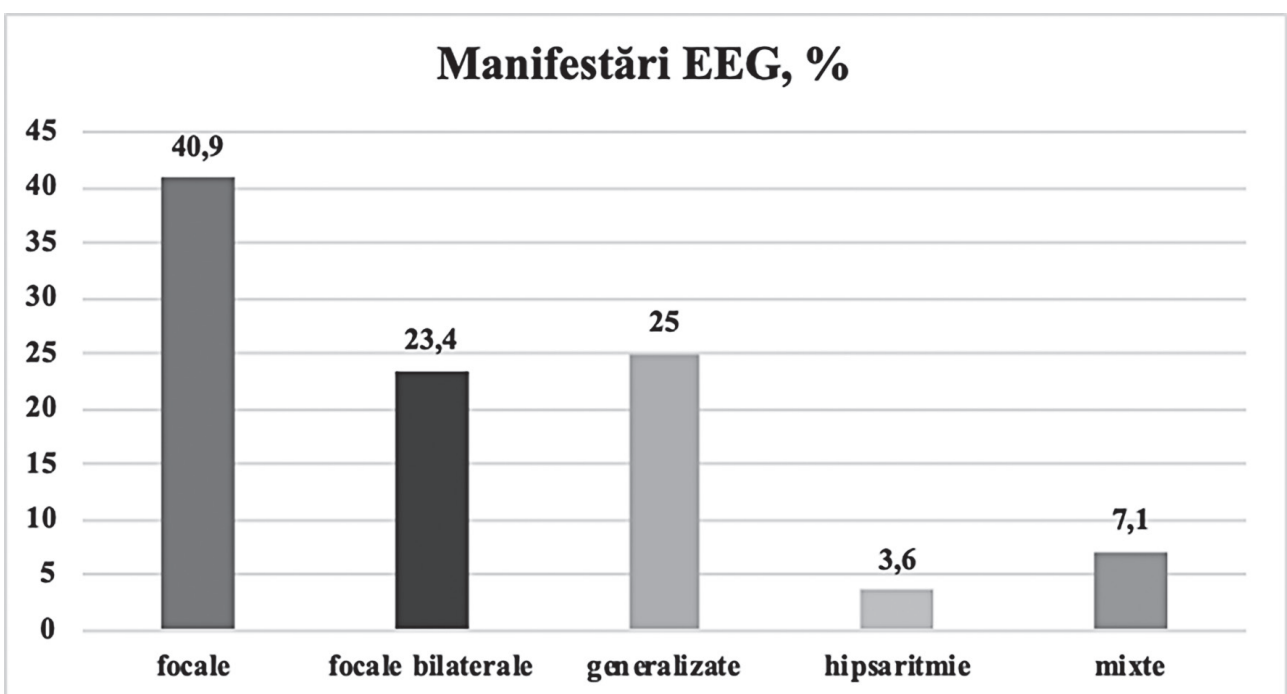


Figura 3. Tipurile modificărilor electroencefalografice la copiii cu PC spastică.

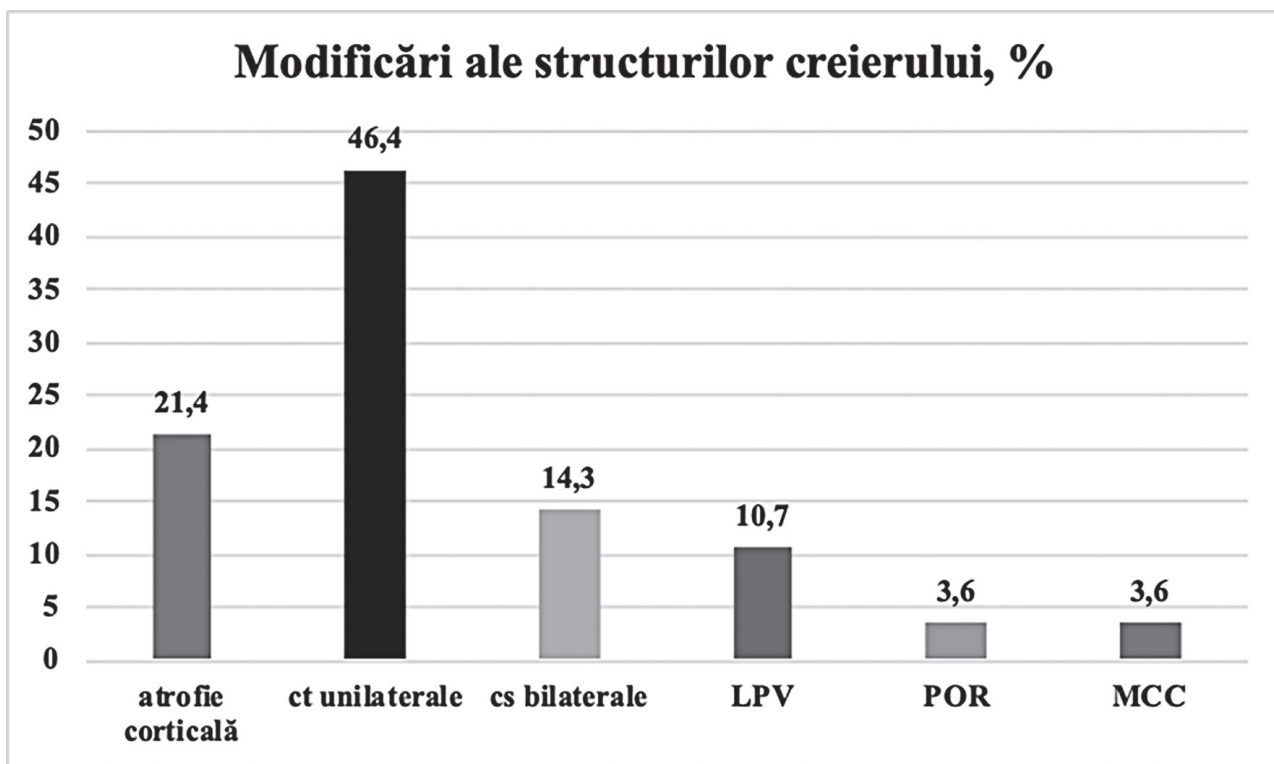


Figura 4. Tipurile modificărilor imagistice ale structurilor creierului la copiii cu PC spastică.

Notă: formațiuni chistice – cs; leucomalacie periventriculară – LPV, porencefalie – POR, malformații congenitale cerebrale – MCC.

na; Valproatele și Fenobarbitalul; Leviteracetamul și Clonazepamul; Lamotrigina și Clonazepamul. În trei cazuri a fost utilizată corticoterapia, după care a fost obținut un control benefic temporar al crizelor epileptice. În cazul epilepsiilor cu accese polimorfe controlul crizelor după administrarea drogurilor antiepileptice în mono- și biterapie nu a fost obținut, din care motiv au fost administrate mai multe combinații de preparate: Valproate+Clonazepam+Leviteracetam; Valproate+Clonazepam+ Lamotrigină.

Discuții.

Epilepsia reprezintă una dintre comorbiditățile cele mai frecvente și importante întâlnite la copiii cu paralizie cerebrală (PC) [13, 20, 29, 33]. Pe când PC este consecința unei afectări noprogressive a creierului în curs de dezvoltare și constă dintr-o serie de sindroame neurologice clinice de etiologie eterogenă, fiind determinată în principal de dizabilități motorii [6]. Factorii de risc cunoscuți pentru această dizabilitate cuprind perioada anterioară concepției până la vârsta de 2 ani. Acestea includ factorii genetici, nașteri multiple, anomalii congenitale, restricția de creștere, infecția, nașterea prematură și leziunile hipoxic-ischemice, precum și evenimentele din copilăria timpurie, cum ar fi accidentele cerebrovasculare [19]. La nivel mondial, conform ultimilor date, ratele de prevalență ale PC variază între 1,5 și 3,8 (aproximativ 2,1) la 1000 de nașteri raportate în întreaga

lume [23]. Incidența PC corelează cu greutatea la naștere și vârsta gestațională mai redusă. Copiii născuți prematur au un risc crescut de a dezvolta tulburări cognitive și motorii în comparație cu sugarii născuți la termen [27, 31]. În unul din studiile realizate în Republica Moldova se rectifică că prevalența PC este mai înaltă față de alte țări europene, fiind estimată la 3,4 la 1000 de nașteri vii), iar distribuția subtipurilor PC este, având un impact mai mare pentru formele spastice bilaterale [12], fapt confirmat și în studiul prezent. Sarcina economică anuală a PC în SUA a fost de cinci miliarde de dolari în anii 1990, în timp ce o estimare separată în 2002 a raportat un cost anual de 8,2 miliarde de dolari [23].

PC a fost recunoscută ca o problemă medicală, socială și economică globală, deoarece se asociază cu o insuficiență primară prin scăderea forței musculare și reducerea mișcărilor, cu consecințe în desfășurarea unor activități legate de îmbrăcare, mers, etc., precum și limitarea explorării mediului înconjurător de către copil, reducerea dezvoltării cognitive și social-emoționale [23]. Formele și manifestările clinice ale PC pot fi diverse. Se descriu diverse tipuri ale acesteia, în principal, în clasificarea acceptată a PC sunt incluse următoarele fenotipuri: forma spastică (bilaterală sau unilaterală), forma diskinetică (numită și „extrapiramidală”); forma ataxic-hipotonică [24]. Este recunoscut și tipul mixt al PC (acesta include câteva sindroame neurologice). Subtipul spastic este

divizat în continuare în forma unilaterală (sunt implicate membrele de pe o parte a corpului) și tipul bilateral (sunt implicate membrele de ambele părți ale corpului). Iar tipul bilateral spastic a fost clasificat în tetraplegie și diplegie [11]. Noua definiție a PC diskinetică include: PC distonică și coreoatetoidă, care se caracterizează prin mișcare sau postură anormală, cu mișcări involuntare, recurente, necontrolate și ocazional stereotipate [8, 30]. În studiul realizat de noi au prevalat formele spastice de PC (52%), printre care, cele bilaterale (60,7%). PC este frecvent asociată cu alte probleme neurologice și somatice, printre care cele mai frecvente sunt retardul mental, defectele senzoriale și epilepsia. Epilepsia, una dintre cele mai frecvente probleme întâlnite la pacienții cu PC, este folosită ca marker de severitate a acesteia și adesea agravează calitatea vieții pacienților cu PC [17]. În literatura de specialitate, semnificația epilepsiei la pacienții cu PC, este discutată în mod controversat. Astfel, studii anterioare au arătat că epilepsia variază de la 12 la 90 la sută printre copiii cu PC [1, 2, 3, 5], iar alții sugerează cu epilepsia se întâlnește la aproximativ o treime dintre pacienții cu PC, această rată fiind proporțională cu gradul de dizabilitate motorie și cognitivă [7, 28]. Autorii unui studiu recent au constatat că epilepsia afectează până la 48,9% dintre copiii cu PC, date confirmate în mai multe studii [17]. În studiul realizat de noi 28 (52%) copii din cei 54 cu PC au dezvoltat PC. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că copiii din studiul prezent s-au prezentat cu leziuni cerebrale extinse cu implicarea cortexului, substanței albe profunde și a nucleelor subcorticale, structuri care pot fi susceptibile pentru dezvoltarea epilepsiei, opinie susținută și de alți autori [4]. În studiul prezent formele și severitatea epilepsiei au corelat cu gradul leziunilor cerebrale, astfel, în cazul leziunilor unilaterale cel mai frecvent s-au întâlnit epilepsiile focale și focale bilaterale, iar în leziunile extinse – formele generalizate, printre care și encefalopatiile epileptice, dificil controlate cu medicația antiepileptică. Mai mult, gravitatea epilepsiei a variat în funcție de forma PC, cele mai severe forme ale epilepsiei fiind întâlnite în tetraplegia spastică.

Epilepsia este o patologie severă prin faptul că deseori, alături de PC, contribuie direct la dezvoltarea și agravarea deficitului cognitiv. Unele studii menționează că există o relație directă între epilepsie și gradul de deficiență motorie, precum și asocierea acestora cu gradul de deficiență mentală [17, 29, 33]. În studiul nostru, acest lucru este valabil, deoarece majoritatea pacienților cu PC spastică au prezentat epilepsie și deficiență intelectuală în special, de grad moderat și sever. Studiul nostru, realizat pe un lot de copii cu PC spastică a relevat că deficiența cognitivă

se întâlnește la majoritatea copiilor cu această formă de PC. Alte studii raportează întârzieri mintale în 84,6% la pacienții cu PC asociată cu epilepsie față de 66,7% în rândul pacienților cu PC fără epilepsie [22], dificultățile cognitive fiind în majoritatea cazurilor severe și evolutive spre agravare [32].

Ne cătând la faptul că convulsiile pot fi controlate cu ajutorul preparatelor antiepileptice, epilepsia a fost și rămâne o cauză majoră de anxietate pentru familia care are copii cu PC [17], deoarece parte din crize nu pot fi controlate medicamentos și acești copii continuă să dezvolte crize epileptice pe tot parcursul vieții. În studiul prezent, acest fapt este arătat prin încercarea de a combina mai multe preparate antiepileptice, pentru a căuta remediile sau combinațiile eficiente ale acestora. Prin urmare, o intervenție timpurie în tratamentul epilepsiei poate preveni afectarea cognitivă ulterioară cauzată de convulsii necontrolate, printre acei pacienți, determinată de progresia suplimentară a leziunilor neuronale [11, 26].

Mai multe studii încearcă să evidențieze factorii de risc predictivi pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii cu PC. În una din astfel de cercetări se menționează că, pentru acest lucru, trebuie luate în considerare caracteristicile prenatale, perinatale și natale; comorbiditățile asociate și descoperirile imagistice la pacienții cu PC. Autorii menționează că prezicerea dezvoltării epilepsiei la pacienții cu PC poate fi făcută prin determinarea factorilor de risc [25]. În studiul de față riscul de epilepsie la copiii cu PC spastică se corelează cu prezența de antecedente pre-, peri- și postnatale, la fel cu istoricul de convulsii neonatale, tipul spastic de PC (în formele severe cu tetraplegia spastică), rezultatele modificărilor structurale ale creierului.

Concluzii

Epilepsia are un debut precoce la copiii cu PC spastică, frecvent fiind asociată cu diverse tipuri de crize epileptice, cel mai des cu debut focal. Acestea se pot transforma în crize focale bilaterale, dar mai rar crizele pot avea extindere și debut generalizat, toate fiind asociate cu diverse anomalii structurale ale creierului. Există o relație strânsă între riscul dezvoltării epilepsiei și antecedentele observate, pe de o parte, de alta, cu modificările imagistice detectate, la fel, și cu severitatea tulburărilor cognitive la copiii cu PC spastică. Răspunsul la tratamentul antiepileptic poate fi corelat cu severitatea afectării creierului, deseori necesitând control cu două sau mai multe preparate antiepileptice. Tratamentul întârziat și incorect influențează negativ neurodezvoltarea. Cu toate acestea, este nevoie de studii suplimentare referitoare la copiii cu PC și epilepsie, pentru a înțelege cauza și a de-

termina alți factori predictivi implicați în dezvoltarea epilepsiei, relația modificărilor structurale cu cele electroencefalografice, care pot afecta prognosticul PC.

Bibliografie:

1. Aicardi J, Bax M. Cerebral palsy. In Aicardi J (ed.) Diseases of the nervous system in childhood. Clinics in Developmental Medicine No. 115/118. London: Mac Keith Press 1992: 330-374.
2. Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:191-202.
3. Aksu E. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 661-668.
4. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(1):4-13.
5. Arts WFH, Visser LH, Loonen MCB, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988; 29:244-250.
6. Bax MC. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1964; 6:295-297.
7. Benassi G, Guarino M, Cammarata S, et al. An epidemiological study on severe mental retardation among school children in Bologna, Italy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 895-901.
8. Cans C, Dolk H, Platt MJ, et al. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x>.
9. Charlotte A Chaze, Grace McIlvain, Daniel R Smith, et al. Altered brain tissue viscoelasticity in pediatric cerebral palsy measured by magnetic resonance elastography. *Neuroimage Clin*. 2019; 22:101750. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101750.
10. El Tallawy HN, Farghaly WM, Rageh TA, et al. Epidemiology of major neurological disorders project in Al Kharga district, New Valley, Egypt. *Neuroepidemiology*. 2010; 35(4):291-297.
11. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Shehata GA, et al. Epidemiology of cerebral palsy in El-Kharga District-New Valley (Egypt) *Brain Dev*. 2011; 33(5):406-411.
12. Gincota Buftac E, Andersen GL, Torstein V, Jahnsen R. Cerebral palsy in Moldova: subtypes, severity and associated impairments. *BMC Pediatrics*, 2018, 18(1):332 DOI: 10.1186/s12887-018-1305-6.
13. Groppa S., Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.
14. Hadjiu S. Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică. Chișinău: Tip. Sirius, 2014, 588 p.
15. Hadjiu S. Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală. În: *Rev. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2012, vol. 33, nr. 1, p. 420-428.
16. Hadjiu S. Evaluarea neurodevelopmentală în dinamica creșterii copilului suspectat pentru probleme neurologice. În: *Buletin de perinatologie*, 2013, vol. 58, nr. 2, vol. 59, nr. 3, p. 152-156.
17. Hamdy N El-Tallawy, Wafaa MA Farghaly, Ghaydaa A Shehata, et al. Epileptic and cognitive changes in children with cerebral palsy: an Egyptian study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 971-975.
18. Hanefeld F. Infantile Zerebralparese. In Hopf HC, Poeck K, Schliack H (eds) *Neurologie in Praxis und Klinik*. Stuttgart: Thieme, 1983.
19. Hoare B, et al. Cognition and bimanual performance in children with unilateral cerebral palsy: protocol for a multicentre, cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2018; 8;18(1):63. doi: 10.1186/s12883-018-1070-z.
20. Hovanscaia Diana, Serbenco Anatol, Stoianov Natalia, Groppa Stanislav. Particularitățile clinico-evolutive ale epilepsiei în sarcină și naștere. *Buletin de Perinatologie*. Nr. 3(79) / 2018 / ISSN 1810-5289.
21. Isac Bruck, Sérgio Antônio Antoniuk, Adriane Spessatto, et al. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2001; 59 (1). Print version ISSN 0004-282X On-line version ISSN 1678-4227.
22. Jaseja H. Cerebral palsy: Interictal epileptiform discharges and cognitive impairment. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(7):549-552.
23. Jennifer M Ryan, Elizabeth E Cassidy, Stephen G Noorduyn, Neil E O'Connell. Exercise interventions for cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11;6: CD011660.
24. Koman L Andrew, Smith Beth Paterson, Shilt Jeffrey S. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363(9421):1619-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16207-7.
25. Nathanel Zelnik, Muriel Konopnicki, Odeya Bennett-Back, et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14(1):67-72. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.
26. Revenco Ninel, Hadjiu Svetlana, Holban Ala și al. *Intervenția timpurie în copilărie. Suport de curs. Chișinău, tipografia Print-Caro, 2019, 296 p. ISBN 978-9975-56-711-4.*
27. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 24; (11):CD005495.
28. Suma P, Sánchez López A, Pedrola GD, Ponces VJ, Boira CM. Consideraciones acerca de la parálisis cerebral infantil y su relación con alteraciones electroencefalográficas y epilepsia. *An Esp Pediatr* 1988; 28:197-200.
29. Tallawy HN, Farghaly WM, Rageh TA, et al. Door-to-door survey of major neurological disorders (project) in Al Quseir City, Red Sea Governorate, Egypt. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019: 767-771.
30. Terence D Sanger, Daofen Chen, Darcy L Fehlings, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord*. 2010; 25(11):1538-49. doi: 10.1002/mds.23088.

31. Valentin-Gudiol M, et al. Treadmill interventions in children under six years of age at risk of neuromotor delay. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 29;7: CD009242.

32. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S, Robb S, Wilson J. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious

consequences of early seizures. *Brain.* 1992;115(Pt 1):315–329.

33. Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosch E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14(1):67–72.

MIGRENA. CONEXIUNI CARDIOVASCULARE. IMPLICAȚII CLINICE. SINTEZĂ.

¹Lilia ROTARU, dr. șt. med., conf. cercet.,

^{1,2}Oxana GROSU, dr. șt. med., cercet. șt.,

¹Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

^{1,2}Ion MOLDOVANU, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“

Rezumat.

Migrena (M) este o tulburare frecventă care afectează milioane de oameni pe glob. A fost raportată pe larg o asociere între migrenă cu sau fără aură și riscul de boli cardiovasculare (BCV). Există mai multe teorii propuse care pot explica relația fiziopatologică dintre M și BCV. Această revistă va prezenta cunoștințele actuale privind asocierea M și BCV.

Cuvinte-cheie: migrena, boli cardio-vasculare, stroke.

Summary. Migraine. Cardiovascular connections. Clinical implications. Synthesis.

Migraine (M) is a common disorder that affects millions of people worldwide. An association between migraine with or without aura and risk of cardiovascular disease (CVD) has been widely reported. There are several proposed theories that can explain the pathophysiological relationship between M and CVD and that are reviewed here.

Key-words: migraine, cardiovascular disease, stroke.

Резюме. Мигрень. Сердечно-сосудистые воздействия. Клинические значения. Синтез.

Мигрень (M) - распространенное заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире. Широко сообщалось о связи между мигренью с аурой или без нее и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Существует несколько предложенных теорий, которые могут объяснить патофизиологическую связь между M и ССЗ, и которые рассматриваются в этом обзоре.

Ключевые слова: мигрень, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт.

Introducere

Migrena (M) este definită ca o boală neurologică caracterizată prin dureri de cap severe, asociate cu fotofobie, fonofobie, greață și vărsături. Poate fi unilaterală și poate fi asociată cu o aură, care este definită ca o tulburare neurologică temporară cu manifestări mai frecvent senzoriale sau motorii. Aura se poate manifesta ca modificări vizuale, precum apariția liniilor ondulate sau a luminilor intermitente. Pot exista dificultăți de vorbire, senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul feței sau extremităților, alte anomalii ale funcției motorii și chiar simțul mirosului anormal [16]. M include două tipuri, M cu aură și M fără aura.

Impactul migrenei. Migrena este una dintre cauzele principale de dizabilitate, în special în rândul persoanelor sub 50 de ani [41]. Este asociată cu multiple simptome ce afectează funcționalitatea zilnică. Datele unui studiul epidemiologic (CaMEO) au arătat că persoanele cu M au familial, definit prin participarea mai puțin la activități familiale, evitarea intimității sexuale, etc. [1]. M este recunoscută ca o boală stigmatizantă care are drept rezultat perturbarea relațiilor sociale, scăderea calității vieții și rate mai mici de angajare în câmpul muncii. În plus, atât M cu aură, cât și M fără aură au fost raportate ca fiind asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral, deși asocierea este mult mai puternică în migrenă cu aură [1].

Un studiu caz-control, care a înscris 202 de pacienți adulți cu vârsta sub 50 de ani cu accident vascular cerebral ischemic și 250 de voluntari de aceleași vârste și sex, fără antecedente de accident vascular cerebral, a arătat că M cu aura a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu accident vascular cerebral comparativ cu voluntarii sănătoși (18,3% vs. 4,4%, $p = 0,0001$). Acest studiu a afirmat, de asemenea, că M cu aura a fost doar unul din factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic pentru femei, dar nu și pentru bărbați [1].

Un mare studiu prospectiv de cohortă (Nurses' Health Study II), a înscris 115 541 de femei cu vârste cuprinse între 25 și 42 de ani. Din ele, 17 531 (15,2%) participante au raportat un diagnostic anterior de migrenă. În cursul urmăririi de 20 de ani, 651 de persoane cu migrenă au dezvoltat accidente vasculare cerebrale, inclusiv accident vascular cerebral ischemic, accident vascular cerebral hemoragic și accident vascular cerebral de subtip necunoscut. Raporturile de risc ajustate (HR) au fost 1,77, IC 95% 1,49-2,11, comparativ cu femeile fără M [19]. Aceste rezultate susțin migrena drept marker pentru riscul crescut de accident vascular cerebral.

O meta-analiză a reunit 13 studii caz-control și 8 studii de cohortă pentru a investiga asocierea oricărui tip de migrenă și accidentul vascular cerebral ischemic și a stabilit OR) de 2,04 (CI 95%, 1,72-2,43), ceea ce indică faptul că migrena se asociază independent cu o creștere de 2 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Această meta-analiză a raportat, de asemenea, o asociere mai puternică a accidentului vascular cerebral ischemic și M cu aura (OR 2,52 cu CI 95%, 1,51-4,41) comparativ cu asocierea mai slabă de accident vascular cerebral ischemic și M fără aură (OR 1,29 cu IC 95%, 0,81-2,06) [8]. Cu toate acestea, majoritatea studiilor care evaluează asocierea dintre migrenă și evenimentele vasculare cerebrale s-au limitat la accidentul vascular cerebral ischemic. Migrenele se dovedesc, de asemenea, corelate și cu accidentul vascular cerebral hemoragic [19], dar studiile nu demonstrează cauzalitatea.

Accidentul vascular cerebral este a cincea cauză de deces printre bărbați, dar a treia cauză de deces printre femei [26]. American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) a publicat primele ghiduri de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale pentru femei în 2014 [7]. Aceste ghiduri abordează diferențe unice la femei, cum ar fi factorii genetici, hormonalni și de reproducere, imunitatea și factorii de coagulare. Este esențial să se identifice femeile cu un risc mai mare de accident vascular cerebral, astfel încât să poată fi puse în aplicare

măsuri preventive adecvate. De exMPElu, terapia cognitiv comportamentală, modificările stilului de viață și atenția la alți factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, fumatul și obezitatea ar trebui să fie luate în considerație.

O altă măsură preventivă ar trebui să fie consilierea pacientelor tinere cu MA în privința alegerii contraceptivelor, cu recomandări precum evitarea contraceptivelor orale cu etinilestradiol sau suplimente de estrogen [11].

Migrena nu este doar o tulburare neurologică. Tot mai multe studii sugerează că pacienții cu migrenă cu aură ar trebui evaluați pentru alte riscuri cardiovasculare. Studiului american pentru prevenirea migrenei a examinat 5227 femei și 1496 bărbați cu migrenă episodică. Prin aplicarea ecuației riscului de evenimente BCV Framingham la eşantioanele studiate, s-a prezis că vor exista 141 000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 40-59 și 187 000 cu vârsta peste 60 și 34 000 de femei cu vârsta între 40-59 și 181 000 de femei cu vârsta peste 60 de ani în populația SUA, care suferă de migrenă episodică, care nu au avut evenimente CV, dar care vor prezenta un risc crescut pentru un eveniment CV în următorii 10 ani [22]. Un studiu realizat prin poștă în rândul medicilor de sex masculin din întreaga SUA cu vârste cuprinse între 40 și 84 de ani, care s-au plâns de migrene, în comparație cu medicii fără istoric de migrene, aveau riscuri relative de 1,84 (CI 95% 1,06 - 3,20) pentru accident vascular cerebral nespecificat și 2,00 (CI 95%, 1,10 - 3,64) pentru accident vascular cerebral ischemic [5]. Un mare studiu de cohortă populațional danez a examinat riscurile de infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral, boală a arterelor periferice (BAP), tromboembolism venos (TEV), fibrilație atrială (FA) sau flutter atrial și insuficiență cardiacă la 51.032 de pacienți cu diferite tipuri de migrenă și la 510.320 persoane din populația generală, de aceleași vârste și sex. După 19 ani de monitorizare, migrena a fost asociată pozitiv cu IM (HR 1,49, IC 95% 1,36 - 1,64), accident vascular cerebral ischemic (HR 2,26, IC 95% 2,11 - 2,41) și accident vascular hemoragic (HR 1,94, 95% CI 1,68 - 2,23), precum și VTE (HR 1,59, 95% CI 1,45-1,74) și FA sau flutter atrial (HR 1,25, 95% CI 1,16-1,36) [15]. Nu s-a găsit nicio asociere semnificativă cu BAP (HR 1,12, 95% CI 0,96-1,30) sau insuficiență cardiacă (HR 1,04, 95% CI 0,93-1,16). După ajustări pentru indicele de masă corporală și fumat, asocierea dintre migrenă și accident vascular cerebral a fost mai puternică la femeile cu migrenă cu aură recent diagnosticată (la mai puțin de 12 luni de la diagnostic) [2].

În mod similar, studiul de evaluare a sindromului de ischemie a femeilor (WISE) a demonstrat că

femeile cu antecedente de M aveau un risc crescut de evenimente CV [mortalitate prin BCV, IM nefatal, insuficiență cardiacă, angina, revascularizare coronariană sau accident vascular cerebral (HR 1,83, IC 95% 1,22-2,75)] la o monitorizare medie de 6,5 ani. Aceasta a fost determinat în principal de o creștere de două ori a riscului de accident vascular cerebral (HR 2,33; 95% CI 1,16-4,68) [30].

Rezultatele altui studiu au arătat că migrena la femeii a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare majore (HR 1,50, 95% CI 1,33-1,69), IM (HR 1,39, 95% CI 1,18-1,64) și angină / proceduri de revascularizare coronariană (HR 1,73, ÎI 95% 1,29-2,32), comparativ cu femeile fără migrenă. Și mai mult, în ceea ce privește migrena, a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate prin BCV (HR 1,37, IC 95% 1,02 până la 1,83) [19].

Analiza combinată a mai multor studii care investighează asocierea dintre orice tip de M și accident vascular cerebral ischemic indică un risc semnificativ mai mare în rândul persoanelor care au avut migrenă cu aură (HR 2,16, IC 95% 1,53 până la 3,03) comparativ cu persoanele care au avut doar M (HR 1,23, 95% CI 0,90 la 1,69). Se observă un risc crescut de BCV la femeile cu MA care fumează, care iau contraceptive orale și care au sub 45 de ani [35].

Prin urmare, devine crucial să se efectueze evaluări de screening pentru a implementa strategii preventive pentru a reduce riscul apariției BCV viitoare în rândul femeilor cu migrenă cu aură. Cu intervenții mai agresive pentru reducerea riscurilor de BCV într-o etapă mai timpurie, pot fi observate beneficii CV pe termen mai lung la această populație.

Din păcate, conștientizarea problemei este una proastă. Chestionarea medicilor într-o instituție terțiară mare pentru conștientizarea asocierii M cu BCV, a arătat că mai mult de o treime dintre cardiologii și neurologii care au participat la acest sondaj nu erau conștienți de faptul că M este un factor de risc al BCV și 13,3 - 20,0% din toți medicii nu erau siguri de asociație. Între timp, peste 85% dintre ginecologii obstetricieni participanți au considerat M ca un factor de risc al BCV. Majoritatea pacienților urmăriți de obstetricieni-ginecologi sunt femei în vârstă fertilă. Prevalența M este cea mai mare în această populație. Aceasta poate explica parțial de ce obstetricienii-ginecologii au o conștientizare mai mare a asocierii M și BCV. Deși a fost un studiu pilot mic, totuși a sugerat că curriculum-ul academic trebuie să includă M ca factor de risc CV pentru a îmbunătăți conștientizarea problemei și a îmbunătăți evaluarea globală a riscului de BCV. Evaluarea M, în special a migrenei cu aură, ar trebui să fie pusă în aplicare în stratificarea riscului de BCV pentru femei în timpul evaluărilor de îngrijiri

re primară, neurologie și cardiologie. Asociațiile dintre M și BCV sunt cunoscute de mai bine de 40 de ani, dar natura acestei conexiuni nu a fost apreciată până de curând. Posibilele mecanisme includ dezechilibrul hormonilor sexuali, disfuncția endotelială, substratul genetic, tulburările psihosociale și riscurile vasculare tradiționale.

Foramen ovale persistent și migrena. Incidența generală a foramen ovale persistent (FOP) este de 27,3% și este acum considerată o variantă normală. Prevalența anevrismului septal atrial (ASA) este de 2% -3% și a fost asociată cu prezența unui FOP, dimensiunea FOP și o prevalență crescută a accidentului vascular cerebral criptogen și a altor evenimente embolice [38]. Una dintre etiologiile care stau la baza este că FOP este o cale pentru embolii paradoxali care călătoresc din circulația periferică spre creier provocând un atac criptogen. În mod similar, dacă embolul se deplasează către arterele coronare, acesta poate crește incidența infarctului miocardic, chiar moartea CV la migrenosi [49]. Prin urmare, a fost propusă o legătură fiziopatologică între M și FOP. Cu toate acestea, există dovezi contradictorii dacă această relație este cauzală. Ultimele studii clinice care explorează efectele închiderii FOP asupra atacurilor de migrenă evidențiază aceste conflicte.

Un studiu observațional amplu care a inclus 889 pacienți cu FOP și FOP plus ASA a constatat că prevalența FOP plus ASA a fost de trei ori mai mare la pacienții cu M, comparativ cu pacienții fără migrenă. Cu toate acestea, un FOP fără ASA nu a fost asociat în mod semnificativ cu migrena, ceea ce a sugerat că studiile de închidere a FOP ar trebui să se concentreze asupra co-apariției ASA și nu doar asupra prezenței FOP însăși [39]. Un alt studiu prospectiv mai mic a arătat că nu a existat nicio diferență semnificativă în prevalența FOP la pacienții cu sau fără migrenă [17]. Având în vedere constatările neconcordante dintre migrenă și prezența FOP, a fost realizată o analiză combinată a 21 de studii eligibile care înscriu un total de 5572 de participanți pentru a evalua relația dintre migrenă și FOP. Rezultatele au demonstrat că FOP este mai frecvent de 3,4 ori a migrena cu aură, dar nu și la migrena fără aură [43]. Ca urmare, a fost o chestiune de dezbatere dacă închiderea FOP reduce M.

Primul studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, de închidere a FOP pentru prevenirea M prin tehnologia STARFlex (MIST) - studiul MIST - nu a arătat diferențe semnificative între grupul cu tratament medical și grupul cu închidere prin dispozitiv în încetarea M (3 din 74 în grupul de tratament medical vs. 3 din 73 în grupul de închidere a dispozitivului) sau reduceri ale frecvenței și severității M

[12]. Un alt studiu clinic dublu-orb, pentru a evalua incidența reducerii cefaleei la subiecții cu migrenă și FOP folosind AMPLATZER FOP Occluder to Medical Management (PREMIUM), nu a arătat o diferență în rata de răspuns la pacienții cu migrenă frecventă [Închiderea FOP (45 din 117) versus grupurile de control (33 din 103) [46]. Cel mai recent, studiul de închidere percutanată a FOP în migrenă cu aura (PRIMA) nu a demonstrat din nou că închiderea FOP a redus numărul de zilele per lună de migrenă la pacienții cu M refractară cu aură și FOP în comparație cu tratamentul medical (-2,9 zile după închiderea FOP vs. -1,7 zile în grupul de tratament medical, fără nicio diferență semnificativă statistic) [24].

În plus, grupul de închidere a FOP a avut cinci evenimente adverse, inclusiv fibrilație atrială și risc crescut de sângerare. O analiză combinată a douăzeci de studii observaționale cu 1194 de pacienți a concluzionat că nu există dovezi de înaltă calitate care să susțină închiderea FOP care previne M, inclusiv atenuarea intensității sau severității M [44].

Un studiu mic (136 de participanți), dar remarcabil (studiu RELIEF) a investigat efectele terapiei cu clopidogrel asupra migrenelor cu FOP. Nouăzeci de participanți (66%) cu migrenă cronică, migrenă cu aură și migrenă fără aură au raportat o reducere mai mare de 50% în zilele lunare de M, comparativ cu valoarea inițială. Mai mult de jumătate dintre pacienții care au răspuns la clopidogrel au suferit o închidere ulterioară a FOP, cu întreruperea lui după 3 luni și 94% dintre pacienți au avut o ameliorare continuă a migrenei. De remarcat, toți cei 8 respondenți (100%) care au oprit clopidogrel fără închiderea FOP au prezentat simptome recurente ale migrenei [40]. Deși acesta este un studiu control mic, deschis și non-placbo, sugerează o legătură între activarea plachetelor venoase și șuntul dreapta - stânga în FOP. Deci, în baza dovezilor disponibile, închiderea FOP nu poate fi o strategie preventivă sau terapeutică definitivă pentru migrenă.

Asocieri genetice pentru migrenă și bolile cardiovasculare. Studiile genetice sugerează că M poate fi o boală ereditară. Există trei tipuri de migrenă hemiplegică familială (FHM) asociată cu canalopatii. FHM1 este cauzată de mutații ale genei CACNA1A, FHM2 de mutații ale genei ATP1A2 și FHM3 de mutații ale genei SCN1A. Mutațiile genei PRRT2 sunt, de asemenea, legate de unele cazuri de FHM [37]. Există și alte studii importante care se concentrează pe asocierile genetice dintre M și BCV. Subanaliza din Registrul de Studii pentru Sănătatea Femeii care a implicat 4500 de femei a arătat că coexistența migrenei cu aură și a metilene-tetrahidrofolat reductazei

[Polimorfismul MTHFR (677C> T) (rs1801133)] Genotipul TT a crescut riscul de stroke de patru ori, dar nu a crescut riscul de IM [36]. În plus, analiza genetică a arătat că riscul de BCV a fost dublat la persoanele care au M cu aură și exprimă genotipul de deleție / deleție (DD) al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), în timp ce polimorfismul de ștergere / inserare (D/I) de ACE nu a fost asociat cu migrenă sau BCV [32].

Studiul de sănătate al genomului feminin bazat pe populație (PWGHS) a arătat că există cinci polimorfisme nucleotidice unice (PNS) asociate cu BCV [33]. Dintre femeile cu orice tip de migrenă, PNS rs7698623 și PNS rs4975709 sunt asociate cu accident vascular cerebral ischemic; PNS rs2143678 este asociat cu infarct miocardic, iar PNS rs1406961 este asociat cu deces prin BCV fără deosebire pentru migrenă cu sau fără aură [33].

Gena pentru locusul fosfatazei și al regulatorului de actină 1 (PHACTR1) locus (6p24) este asociată cu un risc crescut de CAD, hipertensiune arterială, disecția arterei cervicale și displazie fibromusculară [42]. Mai mult, datele epigenomice din aorta umană au relevat faptul că PNS rs9349379 poate interacționa cu endothelin 1, o genă din amonte a PHACTR1, pentru a regla funcția vasculară, care poate contribui la patogeneza bolilor vasculare multiple și a migrenei [15]. Cu toate acestea, rămâne neclar ce roluri joacă aceste variații genetice în dezvoltarea fiziopatologică a BCV la pacienții cu migrenă.

Disfuncția endotelială în migrenă. Disfuncția endotelială este un risc bine definit de BCV. Dovezile emergente sugerează că disfuncția endotelială este un posibil mecanism fiziopatologic pentru a explica asocierea MA și accidentului vascular cerebral la femei și / sau persoane mai tinere [8]. Microparticulele endoteliale (MPE) sunt vezicule cu membrană care sunt eliberate ca răspuns la activarea endotelială și la deteriorarea endotelială acută și servesc drept marker surrogat pentru disfuncția endotelială. Nivelurile MPE au fost semnificativ crescute la femeile care suferă de M cu aură, corelând cu rigiditate arterială crescută [21] și sugerând că disfuncția endotelială poate fi implicată în fiziopatologia M cu aură și poate contribui la creșterea riscului de stroke, în special la femei. MPE-urile pot scădea vasodilatația dependentă de oxidul nitric, crescând astfel rigiditatea arterială, promovând inflamația și inițiază tromboza [10]. Cu toate acestea, această asociere poate exista doar la pacienții cu migrenă cronică, dar nu și la migrenă episodică, deoarece parametrii disfuncției endoteliale, cum ar fi dilatarea mediată prin flux și indicele de menținere a respirației, sunt afectați numai la pacienții cu migrenă

cronică, dar nu și la pacienții cu migrenă episodică. Aceste modificări sunt confirmate și de biomarkerii inflamatori plasmatici crescuți, cum ar fi fibrinogenul, proteina C reactivă și rata de sedimentare a eritrocitelor [14].

În afară de asocierea M cu disfuncția endotelială în vasele mai mari, relația clinică a migrenei și a ainginei microvasculare coronariene a fost speculată pe baza dovezilor că rezerva de flux coronarian a scăzut semnificativ la pacienții cu M comparativ cu voluntarii sănătoși [3]. Acest lucru poate contribui, de asemenea, parțial la mecanismul de bază al disfuncției ventriculare stângi sistolice și diastolice subclinice, găsit la persoanele cu M [3]. În schimb, un studiu larg cu 3929 de participanți, nu a arătat nicio diferență în dilatarea medie mediată de flux între grupurile de cefalee și controalele fără cefalee [20]. Prin urmare, asocierea dintre migrenă și disfuncția endotelială este încă neconcludentă.

Diferențe de sex/endocrine în migrenă. Migrena are o predilecție pentru sexul feminin. În general, femeile sunt afectate de până la patru ori mai des decât bărbații [22]. Prevalența publicată a migrenei are variații largi din cauza diferențelor în metodologia de evaluare a ei [29]. Prevalența M este maximă la femeile de vârstă fertilă, ceea ce sugerează o posibilă relație hormonală [48]. Mai mult de 50% dintre femeile care suferă de M raportează o asociere cu menstruația, indicând faptul că fluctuațiile hormonale (cum ar fi o scădere bruscă a estrogenului în timpul ciclului menstruației) influențează frecvența atacurilor de M. Studiul sănătății femeilor SWAN a constatat că femeile cu M s-au caracterizat printr-o scădere mai rapidă a fazei luteale tardive a estradiolului (E1c) în comparație cu femeile fără M, ceea ce sugerează că momentul și rata de retragere a estrogenului înainte de menstruație ar putea contribui la vulnerabilitatea neuroendocrină a femeilor cu migrenă [28]. Rezultate similare au fost observate și la populația de sex masculin la care bărbații cu M au avut un raport mai mic de testosteron liber (Tf) / 17β-estradiol (E2) datorită nivelurilor mai mari de E2 și Tf similare. În plus, bărbații cu M au raportat mai frecvent simptome de deficit de androgen [4]. Aceste studii specifice genului asupra M sugerează că hormonii sexuali, în special estrogenii, contribuie major la incidența ridicată a M atât la femei, cât și la bărbați.

Utilizarea contraceptivelor hormonale combinate este asociată cu un risc crescut de 6 ori pentru accident vascular cerebral ischemic la femeile cu migrenă cu aură, ceea ce se poate datora efectelor dăunătoare ale estrogenilor asupra modificărilor factorilor de coagulare, a nivelului lipidelor și a tensiunii arteriale [9]. Prin

urmare, tipul de migrenă este esențială pentru evaluarea siguranței contraceptivelor hormonale combinate la femeile cu migrenă cu aură. Pentru a rezolva această preocupare, o declarație de consens european privind prescrierea contraceptivelor hormonale a avut patru recomandări de clasă A în 2017: (1) Evaluarea clinică pentru prezența M cu sau fără aură, precum și frecvența migrenei, plus evaluarea factorilor de risc de BCV înainte de a prescrie contraceptive hormonale; (2) Utilizarea unui instrument dedicat, ușor de utilizat pentru a diagnostica M; (3) Selectați tipul de contracepție hormonală, luând în considerare influența lor asupra riscului de IS, deoarece există produse orale cu risc ridicat (contraceptive orale combinate care conțin >35 mcg etinilestradiol) și produse orale cu risc mediu (contraceptive hormonale orale combinate care conțin ≤35 mcg etinilestradiol, pastile contraceptive combinate și inel vaginal combinat) și produse fără risc (contraceptive numai cu progestogen, inclusiv pilule orale, implant subdermic, injecție depozit și dispozitiv intrauterin care eliberează levonorgestrel); și (4) Luați în considerare contracepția non-hormonală (prezervative, dispozitiv intrauterin cu cupru, metode permanente) sau contracepția cu progestogen doar la femeile cu M cu aură care caută contracepție [31]. De asemenea, la evaluarea femeilor aflate la menopauză, 17β-estradiol transdermic și progesteron micronizat oral pot oferi avantaje de siguranță față de terapia hormonală orală pentru menopauză (utilizarea de estrogen pentru femeile care au suferit histerectomie și terapie combinată cu estrogen / progestin pentru femeile cu uter intact) datorită scăderii risc tromboembolic [18].

Implicații terapeutice, managementul migrenei și al riscului asociat la femei. Există mai multe recomandări bazate pe dovezi pentru gestionarea acută și cronică a durerilor de cap în migrenei din SUA, Canada și Europa. Acestea includ modificări ale stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, exerciții fizice și evitarea factorilor declanșatori cunoscuți (adică stres emoțional, hormoni la femei, foamete, tulburări de somn, alcool etc.) [25].

Terapiile de primă linie pentru migrena ușoară până la moderată includ utilizarea de analgezice, cum ar fi acetaminofenul și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi naproxen, ibuprofen sau diclofenac, la debutul migrenei. Triptanii, agoniști ai receptorului 5-hidroxitriptaminei, formulați special pentru migrenă sunt, de asemenea, terapii eficiente de primă linie. Sunt formule de spray oral, nazal sau injectabil. Există șapte triptani disponibili: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan. AINS pentru obținerea

ameliorării durerii în termen de două ore. Administrarea subcutanată a sumatriptanului a fost studiată ca fiind cea mai eficientă pentru ameliorarea durerii. O analiză a 68 de studii randomizate a concluzionat că, în camera de urgență, ameliorarea durerii acute a fost cel mai bine realizată prin administrarea de proclorperazină IV, metoclopramidă și sumatriptan [27]. Se observă totuși că terapia cu triptan este contraindicată bolnavilor de migrenă cu boli de inimă și hipertensiune, deoarece sunt asociați cu aritmie și accident vascular cerebral în acest subgrup de pacienți.

O terapie mai nouă pentru gestionarea M cronice este dezvoltarea terapiei cu anticorpi monoclonali cu peptida receptorului genei anti-calcitonină (anti-CGRP) [45]. CGRP este un vasodilatator puternic, eliberat din nervii perivasculari [13]. Eliberarea CGRP din ganglionul trigeminal și vasele intracraniene a fost considerată un mecanism de durere în migrenă [13]. Anticorpii anti-CGRP pot preveni M prin blocarea vasodilatației induse de CGRP. Terapiile anti-CGRP sunt sigure și eficiente pentru pacienții cu migrenă cu hipertensiune și BCV [27]. Injecția subcutanată lunară erenumab, fremanezumab și galcanezumab a fost aprobată de FDA pentru prevenirea migrenei. Studiul de evaluare a eficacității și siguranței AMG 334 comparativ cu placebo în studiul de fază III de prevenire a migrenei (ARISE) a arătat că erenumab a redus atât frecvența migrenelor (schimbare de -2,9 zile în zilele lunare de migrenă pentru Erenumab față de -1,8 zile pentru placebo) și nevoia de medicamente zilnice pentru migrenă [11]. Rimegepant, ca prim antagonist oral al receptorilor CGRP, a demonstrat recent că tratamentul unui atac de migrenă cu Rimegepant are ca rezultat un procent mai mare de pacienți care nu au dureri (19,6% față de 12,0%, $p < 0,001$) și liberi de cele mai deranjante simptome (37,6% vs. 25,2%, $p < 0,001$) la 2 ore după administrarea dozei [22]. Dar de mai mulți alți anticorpi monoclonali formulați pentru migrenă nu au încă aprobarea FDA.

Concluzii.

Medicii cardiologi, neurologi și din asistența medicală primară ar trebui să lucreze în parteneriat dacă se va reuși conștientizarea migrenei cu aură ca factor de risc pentru accident vascular cerebral și BCV. Instrumentele și algoritmi de evaluare a riscului BCV trebuie să includă migrenă cu aură ca și risc pentru accidente vasculare cerebrale viitoare și evenimente CV. Femeile cu migrenă cu aură ar trebui urmărite mai atent pe termen lung pentru riscurile de BCV și accident vascular cerebral, iar migrenele cu aură ar

trebui înregistrate în diagrama pacientului ca factor de risc al bolilor cardiovasculare. Prin strategii mai bune de prevenire și evaluare a riscurilor, în acest grup important se poate observa reducerea AVC și BCV.

Bibliografie:

1. Abanoz Y., Y. Gulen Abanoz, A. Gunduz, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case-control study. *Neurol Sci*, 38 (4) (2017), pp. 611-617.
2. Adelborg K., S.K. Szepliget, L. Holland-Bill, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: danish population based matched cohort study. *BMJ*, 360 (2018), p. k96.
3. Aslan G, L.E. Sade, B. Yetis, et al. Flow in the left anterior descending coronary artery in patients with migraine headache. *Am J Cardiol*, 112 (10) (2013), pp. 1540-1544.
4. Benjamin E.J., P. Muntner, A. Alonso, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 139 (10) (2019), pp. 56-e528.
5. Buring J.E., P. Hebert, J. Romero, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol*, 52 (2) (1995), pp. 129-134.
6. Buse D.C., A.I. Scher, D.W. Dodick, et al. Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the cameo study. *Mayo Clin Proc*, S0025-6196 (16) (2016), pp. 126-129.
7. Bushnell G., L.D. McCullough, I.A. Awad, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 45 (5) (2014), pp. 1545-1588.
8. Butt J.H., U. Franzmann, C. Kruuse. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. *Headache*, 55 (1) (2015), pp. 35-54.
9. Champaloux S.W, N.K. Tepper, M. Monsour, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*, 216 (5) (2017), pp. e481-e489.
10. Chironi G.N., C.M. Boulanger, A. Simon, et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*, 335 (1) (2009), pp. 143-151.
11. Dodick D.W., M. Ashina, J.L. Brandes, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38 (6) (2018), pp. 1026-1037.
12. Dowson A, M.J. Mullen, R. Peatfield, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*, 117 (11) (2008), pp. 1397-1404.
13. Foreman J.C. Peptides and neurogenic inflammation. *Br Med Bull*, 43 (2) (1987), pp. 386-400.

14. Gonzalez-Quintanilla V, M. Toriello, E. Palacio, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. a case-control study with an active comparator. *Cephalalgia*, 36 (6) (2016), pp. 552-560.
15. Gupta R.M., J. Hadaya, A. Trehan, et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*, 170 (3) (2017), pp. 522-533.
16. Hildreth C., C. Lynn, R.M. Glass JAMA patient page. migraine headache, *JAMA*, 301 (24) (2009), p. 2608
17. Kahya Eren N., N.G. Bulbul, S. Yakar Tuluçe. To be or not to be patent: The relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache*, 55 (7) (2015), pp. 934-942.
18. Kransdorf L.N., A.P. Mayer, J.A. Files. Neurological disease in women: stroke, cognition, and headache. *J Womens Health (Larchmt)*, 26 (5) (2017), pp. 520-523.
19. Kurth T., A.C. Winter, A.H. Eliassen, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*, 353 (2016), p. i2610.
20. Larsen J.S., E.A. Skaug, U. Wisloff, et al. Migraine and endothelial function: the HUNT3 study. *Cephalalgia*, 36 (14) (2016), pp. 1341-1349.
21. Liman T.G., K. Bachelier-Walenta, L. Neeb, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia*, 35 (2) (2015), pp. 88-94.
22. Lipton R.B., M.L. Reed, T. Kurth, et al. Framingham-Based cardiovascular risk estimates among people with episodic migraine in the us population: Results from the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*, 57 (10) (2017), pp. 1507-1521.
23. Lipton R.B., R. Croop, E.G. Stock, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*, 381 (2) (2019), pp. 142-149.
24. Mattle H.P., S. Evers, D. Hildick-Smith, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 37 (26) (2016), pp. 2029-2036.
25. Mayans L., A. Walling. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*, 97 (4) (2018), pp. 243-251
26. Merikangas K.R. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*, 53 (2) (2013), pp. 230-246.
27. Orr S.L., B.W. Friedman, S. Christie, et al. Management of adults with acute migraine in the emergency department: the american headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache*, 56 (6) (2016), pp. 911-940.
28. Pavlovic J.M., A.A. Allshouse, N.F. Santoro, et al. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*, 87 (1) (2016), pp. 49-56.
29. Peng K.P., Y.T. Chen, J.L. Fuh, et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*, 37 (4) (2017), pp. 327-335.
30. Rambarat C.A., I.Y. Elgendy, B.D. Johnson, et al. Migraine headache and long-term cardiovascular outcomes: an extended follow-up of the women's ischemia syndrome evaluation. *Am J Med*, 130 (6) (2017), pp. 738-743.
31. Sacco S, G.S. Merki-Feld, A.E. KL, J. Bitzer, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the european headache federation (EHF) and the European society of contraception and reproductive health (ESC). *J Headache Pain*, 18 (1) (2017), p. 108.
32. Schürks M, R.Y. Zee, J.E. Buring, et al. ACE d/i polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology*, 72 (7) (2009), pp. 650-656.
33. Schürks M., J.E. Buring, P.M. Ridker, et al. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One*, 6 (7) (2011), p. e22106.
34. Schurks M., P.M. Rist, M.E. Bigal, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339 (2009), pp. b3914-b3925.
35. Schürks M., P.M. Rist, M.E. Bigal, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339 (2009), p. b3914.
36. Schurks M., R.Y. Zee, J.E. Buring. Interrelationships among the mthfr 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology*, 71 (7) (2008), pp. 505-513.
37. Silberstein S.D., D.W. Dodick. Migraine genetics: part ii. *Headache*, 53 (8) (2013), pp. 1218-1229.
38. Silvestry F.E., M.S. Cohen, L.B. Armsby, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial Septal defect and patent foramen ovale: from the American society of echocardiography and society for cardiac angiography and interventions *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (8) (2015), pp. 910-958.
39. Snijder R.J., J.G. Luermans, A.H. de Heijet al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm is strongly associated with migraine with aura: a large observational study. *J Am Heart Assoc*, 5 (12) (2016), Article e003771.
40. Sommer R.J., T. Nazif, L. Privitera, et al. Retrospective review of thienopyridione therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology*, 91 (2018), pp. 1002-1009.
41. Steiner T.J., L.J. Stovner, T. Vos, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*, 19 (1) (2018), p. 17
42. Surendran P, F. Drenos, R. Young, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet*, 48 (10) (2016), pp. 1151-1161.
43. Takagi H, T. Umemoto, A. Group. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale. *J Cardiol*, 67 (6) (2016), pp. 493-503.
44. Tariq N, S.J. Tepper, J.S. Kriegler. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate—a review. *Headache*, 56 (3) (2016), pp. 462-478.
45. Tepper S, M. Ashina, U. Reuter, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 16 (6) (2017), pp. 425-434.

46. Tobis J.M., A. Charles, S.D. Silberstein, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the premium trial. *J Am Coll Cardiol*, 70 (22) (2017), pp. 2766-2774.

47. van Oosterhout W.P.J., G.G. Schoonman, E.W. van Zwet, et al. Female sex hormones in men with migraine. *Neurology*, 91 (4) (2018), pp. e374-e381.

48. Victor T.W., X. Hu, J.C. Campbell, et al. Migraine prevalence by age and sex in the united states: a life-span study. *Cephalalgia*, 30 (9) (2010), pp. 1065-1072.

49. West B.H., N. Nouredin, Y. Mamzhi, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*, 49 (5) (2018), pp. 1123-1128.

DUREREA CRONICĂ ȘI COMORBIDITATE REUMATOLOGICĂ (CAZ CLINIC ȘI ANALIZĂ BIBLIOGRAFICĂ)

¹Oxana GROSU - dr. șt. med., cercet. șt., ²Svetlana PLEȘCA - dr. șt. med., conf. univ.,
³Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., ³Galina CORCEA - dr. șt. med., cercetător științific,
⁴Oxana BUJOR - șef secție artrologie; ²Ina COJOCARU - cercetător științific.

¹Laboratorul Boli Cerebrovasculare și Neurorecuperare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

²Laboratorul Vertebro-neurologie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

³Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

⁴IP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga”

Email: nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat:

În articolul dat prezentăm cazul clinic al unei paciente care suferă de durere cronică și patologie reumatismală asociată (artrită reumatoidă). Durerea cronică prezentă la pacientă are localizare multiplă (cefalee, durere lombară, artralgi), etiologie multiplă (nociceptivă, neurogenă, mecanică) care se suprapune pe comorbidități (anxietate, depresie, tulburări de somn, artrită reumatoidă), particularități de comportament (strategie pasivă de confruntare a durerii, refuzul de administrare a medicamentelor specifice pentru artrita reumatoidă) și tratamente cu reacții adverse diferite (abuz medicamentos AINS) ceea ce determină potențarea reciprocă și gradul crescut de dizabilitate al pacientei. Managementul acestui caz necesită abordare multidisciplinară (neurolog, reumatolog, psihiatru, kinetoterapeut) și combinarea metodelor farmacologice cu cele non farmacologice.

Cuvinte-cheie: multimorbiditate, migrenă cronică, artrită reumatoidă, durere cronică, model bio-psiho-social.

Summary: Chronic pain and rheumatic comorbidity (case presentation and literature review).

In this article we present the clinical case of a patient suffering from chronic pain and associated rheumatic pathology (rheumatoid arthritis). Chronic pain present in the patient has multiple localization (headache, low back pain, arthralgia), multiple etiology (nociceptive, neurogenic, mechanical) that overlaps with comorbidities (anxiety, depression, sleep disorders, rheumatoid arthritis), behavioral features (passive coping strategy, refusal to administer specific drugs for rheumatoid arthritis) and treatments with different side effects (drug abuse NSAIDs) which determines the mutual potentiation and increased degree of disability of the patient. The management of this case requires a multidisciplinary approach (neurologist, rheumatologist, psychiatrist, physiotherapist) and the combination of pharmacological and non-pharmacological methods.

Key-words: multimorbidity, chronic migraine, rheumatoid arthritis, chronic pain, bio-psycho-social model.

Резюме: Хроническая боль и сопутствующая ревматическая патология (описание случая и обзор литературы)

В этой статье мы представляем клинический случай пациента, страдающего хронической болью и ревматической патологией (ревматоидный артрит). Хроническая боль, присутствующая у пациента, имеет множественную локализацию (головная боль, боль в пояснице, артралгия), множественную этиологию (ноцицептивную, нейрогенную, механическую), которая с сопутствующими заболеваниями (тревожность, депрессия, нарушения сна, ревматоидный артрит), поведенческими особенностями (пассивная стратегия конфронтации боли), отказ от специфических лекарств при ревматоидном артрите) и побочными эффектами от лечения (злоупотребление

анальгетиками), что определяет взаимное потенцирование и повышенную степень инвалидности пациента. Ведение этого случая требует мультидисциплинарного подхода (невролог, ревматолог, психиатр, физиотерапевт) и комбинации фармакологических и нефармакологических методов.

Ключевые слова: мультиморбидность, хроническая мигрень, ревматоидный артрит, хроническая боль, биопсихосоциальная модель.

Introducere:

În articolul dat prezentăm cazul clinic al unei paciente care suferă de durere cronică și patologie reumatismală asociată (artrită reumatoidă). Durerea cronică prezentă la pacientă are localizare multiplă (cefalee, durere lombară, artralgiile), etiologie multiplă (nociceptivă, neurogenă, mecanică) care se suprapune pe comorbidități (anxietate, depresie, tulburări de somn, artrită reumatoidă), particularități de comportament (strategie pasivă de confruntare a durerii, refuzul de administrare a medicamentelor specifice pentru artrita reumatoidă) și tratamente cu reacții adverse diferite (abuz medicamentos AINS) ceea ce determină potențarea reciprocă și gradul crescut de dizabilitate al pacientei.

Istoric durerea în patologiile reumatice este considerată un simptom al bolii, de origine nociceptivă (inflamația articulațiilor) și este evaluată în comun cu semnele de inflamație și afectare sinovială. Un aspect critic în managementul pacienților cu patologie reumatică este recunoașterea faptului că durerea nu este datorată doar activității bolii, nu este doar nociceptivă. Pacienții suportă și durere non – inflamatorie: durere mecanică (osteoartrită), durere neuropată, fibromialgie, efecte adverse de la medicație și comorbidități psihoemoționale (anxietate, depresie, tulburări de somn, dereglări sexuale) ce determină dizabilitate. Scopul tratamentului reumatologic este scăderea inflamației și obținerea remisiei pentru a preveni deformitățile și eroziile iar durerea este privită ca un semn de activitate a bolii. Tradițional evaluarea durerii este focusată pe inflamație iar celelalte aspecte sunt neglijate. Clinicianul este satisfăcut de lipsa destrucției cartilajului sinovial iar pacientul suferă din motivul depresiei sau fibromialgiei [1].

Studiile epidemiologice demonstrează că majoritatea populației va fi afectată pe parcursul vieții de durerea asociată afecțiunilor reumatice, cu prevalență mai mare la vârstnici. Similar cu alte dureri cronice, durerea reumatică slab controlată are impact asupra bunăstării și sănătății globale, cu consecințe asupra activităților cotidiene, a somnului, a asteniei și a stării emoționale, independent de evoluția patologiei reumatice asociate. Prin urmare, durerea trebuie considerată o entitate independentă, având aceeași importanță ca și boala reumatică care stă la baza acesteia. Deși evaluarea clinică a durerii rămâne încă subiectivă, s-au înregistrat progrese în înțelegerea mecanismelor

durerii cronice. Această nouă cunoaștere stabilește etapa luării în considerare a modalităților de tratament în afara paradigmei de analgezice convenționale cu promovarea modelului bio- psiho-social al durerii cronice și modelul multidisciplinar de abordare a pacienților. Asocierea afecțiunilor reumatologice cu alte forme de durere (migrenă, durere lombară, durere neuropată) este frecventă și trebuie evaluată la pacienți[2].

Material și metodă: Este un studiu de caz cu analiza bibliografică a literaturii de specialitate. Cazul a fost documentat prospectiv iar analiza bibliografică a fost efectuată prin căutarea în PubMed a referințelor după cuvintele cheie în limba engleză.

Prezentarea cazului: *Pacienta T.E., 34 ani, domiciliată în Telenești, satul Cucioaia. Acuzele la internare:* Pacienta prezenta 3 tipuri de durere: cefalee cronică cotidiană, durere în regiunea lombară a coloanei vertebrale și durere în articulațiile mici ale mâinilor. *Cefalee* – cu localizare în hemicraniu, alternant cu generalizare și implicarea globilor oculari, de caracter apăsător - pulsatil, intensitate 9-10 p SVA, cu durată mai mare de 4 ore, frecvența zilnică – ultimul an, semnele asociate: greață, fonofobie, fotofobie, osmofobie, fenomene vizuale. Pacienta administrea AINS pentru accesele de cefalee cu eficiență de 50%, frecvența administrării este zilnică – ultimul an. *Durere lombară* – fără iradiere, agravare la efort fizic, ameliorare la odihnă. *Artralgiile* – dureri preponderent matinale în articulațiile mâinilor, cu rigiditate și edem. Pacienta mai menționează frică, neliniște, tremor, palpitații cardiace, diminuarea memoriei, tulburări de somn, tremor în hemicorpul stâng la emoții.

Istoricul afecțiunii actuale: Cefaleea a debutat la 23 ani când accesele au fost rare și ușoare în intensitate, cedau ușor la analgezice simple și odihnă. Pe parcursul anilor la pacientă s-a asociat artralgiile din care motiv a fost consultată de reumatolog, stabilit diagnosticul de artrită reumatoidă și recomandat tratament. A urmat tratament cu Tab. Metotrexat timp de 4 luni, la momentul consultației administra tab. Metipred 4 mg/zi, timp de 1 luna. Accesele de cefalee au crescut în intensitate și frecvență, au devenit invalidante. Ultimii 5 ani pacienta menționează accese zilnice de cefalee care cedează greu la AINS și administrare zilnică de preparate analgezice. A fost consultată de mai mulți specialiști neurologi, a urmat tratamente

ambulator și staționar cu efect tranzitor. A fost consultată în cadrul Centrului Național de Cefalee și Tulburări Vegetative în luna iunie 2019, pe parcursul anilor 2019-2020 a urmat 3 cure de dezintoxicare și tratament de profilaxie cu Amitriptilină, Duloxetină cu efect parțial și temporal. A fost recomandată consultația repetată a reumatologului pentru tratament specific și metode non farmacologice de tratament al durerii cronice. La momentul consultației pacienta a reinițiat Metotrexat, continuă tratamentul cu duloxetină prezintă cefalee zilnică dar de intensitate 3-4 p SVA și calitatea vieții este mai bună.

Examenul somato-visceral: Starea generală de gravitate medie. Constituție normostenică: Î=162 cm, G= 54 kg. Stare de nutriție: subponderală. Tegumentele și mucoasele: curate, palide. Palpația ganglionilor limfatici: nu se palpează. Mușchii și sistemul osteo-articular: artralgie, fără diformități. Respirator: FR=14 r/min, respirație eupnoică, auscultativ - murmur vezicular. Cardiac: TA=115/70 mmHg, Ps=83 b/min, zgomotele cardiace ritmice, sonore. Caracteristica pulsației arterelor periferice - fără patologie. Digestiv: Abdomenul moale, indolor; Ficatul – la rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Urogenital: fără particularități.

Rezultatele investigațiilor paraclinice: analiza generală sânge și urină – fără devieri patologice.

IMUNOLOGIE		
ASLO	0,00	0 - 200 · IU/ml (Ser)
Latex - test	32,00 ↗	0 - 8 · IU/ml (Ser)
Proteina C reactiva	0,00	0 - 6 · IU/ml (Ser)
RPR	Negativ	(Sânge)
VSH	7,00	2 - 15 · mm/h (Sânge)

Examenul neurologic: starea de conștiință: clara. Nervii cranieni - *N. Olfactiv:* norma. *N. Optic:* norma. *N. Oculomotori (III, IV, VI):* norma. *N. Trigemen:* norma. *N. Facial:* norma. *N. acustico – vestibular:* deviația posturală (Romberg): instabil nesistematizat. *N. glosofaringian,* vag, hipoglos: normă. *N. accesor:* norma. Sensibilitatea: Normală. Motilitatea: Atitudine de mers: normal. Ortostațiune: normală, Hiperchineze: abs. Crize epileptice: abs. Fasciculații patologice: abs. Forța musculară (5 - 0 puncte) mâini D_5p_S_5p; picioare D_5p_S_5p. Tonus muscular: extremitățile superioare normotonus, extremitățile inferioare normotonus. ROT D=S, vii la membrele superioare și inferioare. Probele cerebeloase: proba indice-nas, proba nas-ciocănaș, proba călcâi-ge-nunchi: normă. Romberg: instabil nesistematizat.

Semnele de elongație negative. Semnele meningiene negative. Sistemul nervos vegetativ: normă Funcțiile sfincteriene păstrate. Funcțiile corticale cerebrale: păstrate.

IRM cerebral (2015, 2018) focare gliotice nespecifice în substanța albă subcorticală și periventriculară în ambele emisfere.

IRM cerebral (04.09.19) - Semne incipiente de microangiopatie cerebrală prezentată prin focare gliotice unice în substanța albă subcorticală bilateral. Dilatare spațiului subarahnoidian. Dilatarea sistemului ventricular. Formațiuni de volum intracerebrala nu s-au vizualizat

Examinarea fundului de ochi (11/06/2019) FO AO: PNO roz-pala, bine conturată, congestie venoasă ușoară, arterele dilatate nepronunțat (a:v = 2-2,5:3) - angiopatie retiniana tip hipotonic.

Diagnostic clinic: *Migrenă cronică. Accese moderate și severe în intensitate, fără aură. Cefalee de abuz medicamentos la pacientă cu artrită reumatoidă. Durere lombară nespecifică. Tulburare de anxietate generalizată. Episod depresiv major. Insomnie.*

Rezultate și discuții:

Cazul descris în acest articol prezintă o asocieră dintre durerea cronică cu localizare multiplă și afecțiune reumatologică (artrită reumatoidă - AR) la o femeie tânără. Din tinerețe la pacientă a debutat migrena fără aură, episodică, rară apoi s-a asociat artrita reumatoidă pentru care pacienta nu a administrat tratament specific din motive personale (teama de reacții adverse). Treptat accesele de cefalee au crescut în intensitate și frecvență, pacienta a crescut doza de analgezice utilizate până a dezvoltat migrenă cronică și cefalee de abuz medicamentos. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri când pacienții cu migrenă episodică sau anamnezic familial de migrenă utilizează AINS pentru durerile articulare și dezvoltă migrenă cronică și abuz medicamentos. Pe parcursul anilor s-a asociat durerea lombară nespecifică care în comun cu celelalte tipuri de durere scade dramatic calitatea vieții pacientei.

Maladiile reumatologice asociate cu durere sunt în continuare creștere, reprezentând o considerabilă povară atât pentru individ, cât și pentru societate. Afectarea coloanei vertebrale, cât și a membrilor inferioare sunt cele mai frecvente, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, cu prezența factorilor de risc cum ar fi obezitatea și sedentarismul. Aproximativ, jumătate din populația cu vârsta peste 65 de ani, prezintă o formă de artrita, cu predicție ca peste 1/3 din populație va fi afectată de afecțiuni reumatologice în următoarele 2 decenii [3]. Artrita reumatoidă este o patologie cronică, sistemică, inflamatorie, autoimună

ce afectează articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor. Afectează preponderent femeile ($f/b = 3:1$) cu creșterea incidenței odată cu vârsta și picul fiind perimenopauzal. Aceste femei au risc crescut cardiovascular și de mortalitate totală [1] asemeni pacientelor care prezintă migrenă cu aură. Durerea care însoțește afecțiunile reumatologice trebuie considerată ca o entitate de sinestătătoare și merită tratament paralel cu gestionarea afecțiunii de bază. La baza fiziopatologiei durerii reumatice stă interacțiunea mecanismelor nociceptive, determinate de factorii tisulari locali și de răspunsurile neurogene care susțin durerea cronică. În conformitate cu teoriile moderne, tratamentul durerii reumatice ar trebui să fie abordat multimodal, integrând tratamente non-farmacologice, precum și tratamente farmacologice. În lumina noilor concepte al mecanismelor de durere, viitoarele opțiuni de tratament farmacologic pot cuprinde un domeniu de aplicare mai larg decât utilizarea de analgezice tradiționale și antiinflamatoare nesteroidiene [2]. Se consideră că reducerea durerii cu 30% reprezintă o ameliorare eficientă a durerii, atât în mediul clinic, cât și de cercetare științifică dar nu și pentru pacient. Un studiu anterior a demonstrat că pacienții cu durere cronică non-canceroasă în Republica Moldova nu beneficiază de management conform modelului bio-psiho-social [4]. Gestionarea eficientă a durerii necesită o strategie integrată conform modelului bio-psiho-social, luând în considerare procesul patologic, factorii psihosociali care afectează răspunsul la durere, cât și aspectele medicale și farmacologice asociate [5]. Se consideră ca durerea nu apare în mod izolat, ci asociată cu comorbidități psihoemoționale - tulburările de somn, oboseala, tulburările de dispoziție. Teoria inițială că durerea în bolile reumatologice este pur nociceptivă a fost înlocuită cu dovezi ale unor mecanisme neurogene importante în stabilirea durerii cronice [6]. Durerea reumatică a fost considerată anterior ca nociceptivă determinată de inflamație sau modificări structurale cu ulterioare leziuni tisulare. Această diferență distinctă între durerea nociceptivă și cea neurogenă, în special referitoare la patologii reumatice, nu mai există, fiind dovezi clare care indică o suprapunere considerabilă și evidențierea rolului mecanismelor neurogene în persistența durerii la pacienții cu afecțiuni reumatologice cu activitate mică a bolii. Durerea acută pare a fi un eveniment inițiator și un factor determinant în apariția durerii cronice la pacienții cu afecțiuni reumatologice. Moleculile inflamatorii produse local (sinovial) inițiază un răspuns care activează neuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării, talamus, cortex [7]. Mediatorii chimici neurogeni ai durerii includ substanța P și serotonina, factorul de creștere a nervilor (NGF), care reglează

expresia neuropeptidelor, receptorilor și canalelor ionice și proteinei reactive a genei calcitoninei (CGRP) care induce vasodilatație și extravazare de lichide din capilare. Sensibilizarea periferică și centrală contribuie la cronicitatea durerii. În condiții normale, structurile articulare nu sunt sensibile la presiuni puternice sau chiar mișcări viguroase. În schimb, articulațiile bolnave care au fost amorsate de molecule inflamatorii, dezvoltă sensibilitatea la mișcări aparent benigne, care demonstrează un prag scăzut de activare, promovat de inflamația neurogenă [8]. La rândul său, inflamația neurogenă promovează ciclul continuu de sensibilizare neuronală, perpetuează răspunsul inflamator fiind recunoscută acum ca parte integrantă a inflamației. Durerea cronică în bolile reumatice este o combinație de durere care rezultă din distrugerea țesuturilor și modificarea mecanică a cartilajelor, oaselor și țesuturilor moi și este susținută cel puțin parțial prin activarea mecanismelor neurogene. Durerea este un fenomen complex cu componentă subiectivă majoră. Durerea poate fi influențată de natura patologiei de bază, predispoziție individuală (biologică, psihologică) cât și factori de mediu și psihosociali care determină experimentarea durerii. Modelul bio-psiho-social al durerii cronice trebuie aplicat și pentru pacienții cu afecțiuni reumatologice. Poate fi utilizat acronimul ExPRESS: Exercise, Psychiatric comorbidity, Regaining function, Education, Sleep hygiene and Stress management [2].

Din aspectul pacientei cel mai important simptom contributor la dizabilitate este cefaleea cronică cotidiană care limitează drastic activitățile cotidiene, activitățile profesionale și familiale, determină abuzul medicamentos, repausul la pat cu diminuarea activității fizice care agravează durerea lombară și redoarea articulară. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția III, pacienta se prezintă cu migrenă cronică și cefalee de abuz medicamentos [9].

Migrena este o patologie cronică clasată pe locul doi după durerea lombară în topul patologiilor care determină dizabilitate la persoane tinere (GBD, 2016) [10]. Marea povară a migrenei rezultă din cronicizare și comorbidități. Printre cele mai cunoscute grupe de comorbidități a migrenei sunt: patologii CV, psihiatrice, tulb. somn și alte dureri cronice [11]. Asocieră comorbidităților determină cronicizarea migrenei, complică stabilirea diagnosticului, limitează opțiunile de tratament, agravează evoluția bolii, determină rezistența la tratament, crește gradul de dizabilitate și scade calitatea vieții ceea ce crește povara individuală și socială a patologiei [11]. Multimorbiditate – situația când mai multe patologii comorbide sunt prezente la un pacient - este asociată cu rată crescută de mortalitate, polipragmăzie, creșterea utilizării

resurselor medicale, creșterea dizabilității și reducerea calității vieții. Studii populaționale la pacienții cu migrenă au demonstrat că 70% au multimorbiditate și media de patologii comorbide este 2,62. Cele mai frecvente sunt: HTA, patologie lombară și artrită [12]. Mai multe studii au documentat comorbiditatea dintre migrenă și patologii reumatice. Studii populaționale pe migrenă episodică și cronică au demonstrat asocierea cu patologii reumatologice. Studiul efectuat de Buse și coaut., au arătat că pacienții cu migrenă au risc crescut de artrită de orice tip (OR 2,2, CI 2,1-2,4) și artrită reumatoidă (OR 2,11 CI 1,9-2,6) în special pentru cei cu accese severe și frecvență crescută a acceselor [11]. Pacienții care au migrenă și fibromialgie prezintă mai multe simptome depresive, intensitatea crescută a acceselor de cefalee și grad crescut de dizabilitate [13].

Un studiu recent efectuat pe o cohortă franceză de pacienți reumatologici a evaluat prevalența migrenei și a durerii neuropate. Studiul a inclus 499 pacienți cu artrită reumatoidă, spondiloartrită și artrită psoriazică. S-a demonstrat că 34% au migrenă și 21,5% prezintă durere neuropată. Comparativ cu populația generală franceză acest subgrup de pacienți cu patologii reumatice are risc crescut de x2 ori pentru migrenă și x3 ori pentru durere neuropată în pofida tratamentului adecvat al patologiei reumatice. Prevalența migrenei a fost mai mare la pacienții cu artrită psoriazică iar durerea neuropată a fost mai mare la pacienții cu spondiloartrită. Migrena a fost mai prevalentă la pacienții cu artrită reumatoidă și activitate mare a inflamației și la cei cu tratament cu TNF – alfa inhibitor [14]. Durerea neuropată a fost asociată cu evoluție mai gravă a artritei reumatoide iar prezența durerii neuropate sugerează probabilitate mică de remisie [8]. Factorii asociați cu prevalența crescută de migrenă în populația pacienților reumatici a fost sexul feminin, grade înalte de anxietate și tratament cu TNF – alfa blocați. Dintre ei 75,2% au avut scor HIT – 6 mai mare de 55 – ceea ce demonstrează impact major asupra calității vieții [14]. Prevalența migrenei cronice a fost de 12%. Acest studiu nu a demonstrat asociere dintre migrenă, durere neuropată și fibromialgie contrar rezultatelor altor studii unde migrena a fost asociată cu fibromialgie [15]. Studii anterioare au sugerat că mulți pacienți cu patologii reumatice, cu activitatea controlată a bolii continuă să prezinte durere persistentă ceea ce a fost presupus a fi fibromialgia asociată. Clauw și coautorii a raportat că 10-30% pacienți cu patologii reumatice întrunesc criteriile pentru fibromialgie [2], alte studii au estimat 6-17% în artrită reumatoidă și 4-15% în spondiloartrită [16], alt studiu 24% [13]. Un studiu recent a demonstrat că frecvența durerii neuropate este ridicat la pacienții

cu patologii reumatice fără a întruni criteriile pentru fibromialgie [7]. Aceste studii au sugerat ideea că durerea persistentă la pacienții cu patologii cronice inflamatorii reumatice pot fi determinate de alți factori decât fibromialgia.

Concluzii:

Am prezentat cazul unei paciente tinere cu multimorbiditate: migrenă, artrită reumatoidă. Prezența concomitentă a acestor patologii și asocierea comorbidității psihoemoționale a determinat interacțiunea mai multor factori biologici, individuali, comportamentali, sociali ce a determinat cronicizarea migrenei, asocierea abuzului medicamentos, creșterea gradului de dizabilitate și scăderea calității vieții pacientei. Managementul acestui caz necesită abordare multidisciplinară (neurolog, reumatolog, psihiatru, kinetoterapeut) și combinarea metodelor farmacologice cu cele non farmacologice.

Bibliografie:

1. Chancay MG, Guendeschadze SN, Blanco I. Types of pain and their psychosocial impact in women with rheumatoid arthritis. *Women's Midlife Heal.* 2019; 5(1):1-9.
2. Borenstein D, Altman R, Bello A, Chatham W, Clauw D, Crofford L, et al. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(5):590-9.
3. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008.
4. Grosu O, Plesca S, Moldovanu I, Odobescu S. Managementul pacienților cu durere cronică non-canceroasă: aspecte clinice și terapeutice (studiu cantitativ și calitativ). *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale.* 2019; 63(3):220-3.
5. Fitzcharles MA, Shir Y. Management of Chronic Pain in the Rheumatic Diseases with Insights for the Clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(4):179-90.
6. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. An analysis of the neuropathic pain components in rheumatoid arthritis patients. *Intern Med.* 2018;57(4):479-85.
7. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One.* 2017;12(7):1-16.
8. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets - A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018;2018.
9. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *The Lancet Neurology.* 2018.

10. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Brown J, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–58.

11. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: Results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1).

12. D'Amico D, Sansone E, Grazi L, Giovannetti AM, Leonardi M, Schiavolin S, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(6):515–22.

13. Whealy M, Nanda S, Vincent A, Mandrekar J, Cutrer FM. Fibromyalgia in migraine: A retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):18–20.

14. Mathieu S, Couderc M, Pereira B, Dubost J-J, Malochet-Guinamand S, Tournadre A, et al. Prevalence of Migraine and Neuropathic Pain in Rheumatic Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(6):1890.

15. Penn IW, Chuang E, Chuang TY, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between migraine and fibromyalgia: Retrospective cohort analyses of two populations. *BMJ Open*. 2019;9(4):1–10.

16. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Comorbid fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.

SPASMELE EPILEPTICE LA COPII: ASPECTE CLINICO-ELECTROENCEFALOGRAFICE

^{1,4}Ludmila FEGHIU - doctorand, neuropediatru,

^{1,3}Svetlana HADJIU - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

^{2,4}Cornelia CĂLCÎI - dr. șt. med., conf. univ.,

^{1,3}Ludmila Cuzneț - doctorand, neuropediatru,

¹Corina GRÎU - doctorand, neurolog,

^{2,4}Stanislav GROPPA - dr. hab. șt. med., prof. univ., academician AȘM.

¹Departamentul de Pediatrie,

²Catedra Neurologie 2,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁴Centrul Național de Epileptologie

tel.: +373-79-452-279, ludmilabcernica@mail.ru

Rezumat.

Introducere. Spasmele epileptice (SE) sunt comune sindromului West (SW), o encefalopatie devastatoare, frecventă la copiii până la 2 ani, de etiologii variate, cum sunt: tulburările structurale ale creierului și cele cromozomiale, bolile metabolice, uneori – cauze necunoscute. Examenul clinico-electroencefalografic stă la baza confirmării diagnosticului.

Scopul acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii.

Material și metode: Studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); >1 an (3 cazuri), examinați în baza anamnezei și filmărilor video. Au fost evaluate și am pus în discuție manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG).

Rezultate obținute: Diagnosticul SE s-a bazat pe prezența SE (89,5%), caracterul lor repetitiv (79%), apariția preferențială la trezire (68,4%). S-a notat o incidență crescută la băieții (68,4%). SE la debut: spasmul pleoapelor (15,8%) sau a mușchilor feței (10,5%); încordări ale mușchilor gâtului (21%); încordarea trunchiului (21%); spasmele membrelor – în flexie (15,8%), în extensie (10,5%), mixte (5,4%); spasme izolate (57,9%), simetrice (26,3%), asimetrice (15,8%). SE atipice – frecvent la sugari (79%). Retardul mental a anticipat SE (84,2%), relaționând cu debutul precoce a lor (89,5%). EEG la debut: traseu burst suppression (15,8%); hipsaritmie tipică (36,8%), hipsaritmie modificată (31,6%), hipsaritmie cu modificări epileptiforme focale (10,5%), lipsa modificărilor epileptiforme (5,3%).

Concluzii: Suspectarea SW la etape precoce se face prin prezența oricăror tipuri de spasme, asociate cu o mare variabilitate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Recunoașterea timpurie a SE și a etiologiilor SW este imperativă pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psihomotor.

Cuvinte-cheie: Spasme epileptice, sindrom West, electroencefalografie

Summary. Epileptic spasms in children: clinical-electroencephalographic aspects

Introduction. Epileptic spasms (ES) are common in West syndrome (WS), a devastating encephalopathy, common in children up to 2 years, of various etiologies, such as: structural disorders of the brain and chromosomes, metabolic diseases, sometimes - unknown causes. The clinical-electroencephalographic examination is the basis for confirming the diagnosis.

The aim of this study is to recognize the clinical-electroencephalographic manifestations in ES at early stages, to help the specialists involved in the early detection of the disease.

Material and methods: Retrospective study on a group of 19 children with ES, aged up to 2 years, distributed as follows: 1-3 months (4 cases); 3-6 months (7); 6-12 months (5); > 1 year (3 cases), examined based on the anamnesis and video recordings. The clinical manifestations and the characteristics of the electroencephalographic (EEG) pathways were evaluated and discussed.

Results obtained: The diagnosis of ES was based on the presence of ES (89.5%), their repetitive nature (79%), the preferential appearance on waking (68.4%). There was an increased incidence in boys (68.4%). ES at onset: spasm of the eyelids (15.8%) or facial muscles (10.5%); neck muscle strains (21%); trunk tension (21%); limb spasms - in flexion (15.8%), in extension (10.5%), mixed (5.4%); isolated spasms (57.9%), symmetrical (26.3%), asymmetric (15.8%). Atypical ES - common in infants (79%). Mental retardation anticipated ES (84.2%), relating to their early onset (89.5%). EEG at onset: burst suppression path (15.8%); typical hypsarhythmia (36.8%), modified hypsarhythmia (31.6%), hypsarhythmia with focal epileptiform changes (10.5%), lack of epileptiform changes (5.3%).

Conclusions: WS is suspected at an early stage by the presence of any type of spasm, associated with a wide variety of electroencephalography and neuropsychic depression. Early recognition of ES and WS etiologies is imperative for the differentiated choice of antiepileptic drug and the prevention of psychomotor disability.

Key-words: Epileptic spasms, West syndrome, electroencephalography.

Резюме. Эпилептические спазмы у детей: клинко-электроэнцефалографические аспекты

Введение. Эпилептические спазмы (ЭС) распространены при синдроме Веста (SW), разрушительной энцефалопатии, распространенной у детей до 2 лет, различной этиологии, например: структурные нарушения головного мозга и хромосом, нарушения обмена веществ, иногда - неизвестные причины. Клинко-электроэнцефалографическое обследование является основанием для подтверждения диагноза.

Целью данного исследования является выявление клинко-электро-энцефалографических проявлений ЭС на ранних стадиях, чтобы помочь специалистам, участвующим в раннем выявлении заболевания.

Материал и методы: ретроспективное исследование группы состоящей из 19 детей с ЭС в возрасте до 2 лет, распределенных следующим образом: 1-3 мес (4 случая); 3-6 месяцев (7); 6-12 месяцев (5); > 1 года (3 случая), обследовано на основании анамнеза и видеозаписи ЭС. Были оценены и обсуждены клинические проявления и характеристики электроэнцефалографических (ЭЭГ) записей.

Результаты: диагноз SW был основан на наличии ЭС (89,5%), с повторяющимся характером (79%), преимущественном появлении при пробуждении (68,4%). Заболеваемость среди мальчиков была выше (68,4%). ЭС в начале заболевания: спазм век (15,8%) или лицевых мышц (10,5%); натяжение мышц шеи (21%); натяжение туловища (21%); спазмы конечностей - при сгибании (15,8%), разгибании (10,5%), смешанные (5,4%); изолированные спазмы (57,9%), симметричные (26,3%), асимметричные (15,8%). Атипичные ЭС - часто встречается у младенцев (79%). Умственная отсталость проявлялась из-за раннего начала спазмов (84,2%) (89,5%). ЭЭГ в дебюте: изменения по типу burst suppression (15,8%); типичная гипсаритмия (36,8%), модифицированная гипсаритмия (31,6%), гипсаритмия с очаговыми эпилептиформными изменениями (10,5%), отсутствие эпилептиформных изменений (5,3%).

Выводы. Подозрение на SW на ранней стадии связано с наличием любого типа спазмов, связанных с широким спектром изменений на электроэнцефалографии и нервно-психическими нарушениями. Раннее распознавание этиологии ЭС и SW необходимо для дифференцированного выбора противосудорожного препарата и профилактики психомоторной инвалидности.

Ключевые слова: эпилептические спазмы, синдром Веста (SW), электроэнцефалография.

Introducere.

Spasmele epileptice (SE) sunt convulsii cu caracteristici unice, care constau din contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă, a mușchilor proximali și trunchiului, ce duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu undă lentă tranzitorie și o perioadă de atenuare ulterioară [1]. De obicei, SE apar în serie, dar

pot fi și izolate. Grupurile de SE cresc progresiv în frecvență și intensitate, ating un apogeu și apoi scad treptat înainte de a se opri. Unele SE sunt limitate la realizarea doar de grimase, deviere a ochiului și din cap; ele pot fi, de asemenea, subclinice; se numesc SE „subtile”. Pe de altă parte, SE pot apărea concomitent cu diverse manifestări focale care pot implica membrele, capul sau ochii; uneori SE se pot exprima cu caracteristici comportamentale și vegetative.

Spasmele încep de obicei în primul an de viață, cu o incidență estimată între 2-5/10 000 de nașteri vii [6]. SE sunt asociate cel mai frecvent cu sindromul West (WS), un sindrom specific de epilepsie electroclinică, o encefalopatie devastatoare, cu debut în copilărie și caracterizat printr-o triadă clinică: (I) spasme flexoare sau extensoare clinice, care implică adesea extremitățile și capul / gâtul; (II) hipsaritmie la înscrierile electroencefalografice (EEG); și (III) dizabilitatea intelectuală ulterioară sau concomitentă [7, 8]. În consensul Delphi, nu este necesară întârzierea în dezvoltare [9]. Este important de menționat că, deși sindromul West și spasmele infantile sunt discutate frecvent în mod interschimbabil, spasmele infantile pot exista fără întârziere în dezvoltare și, uneori, chiar și fără hipsaritmie. Hipsaritmia este o înregistrare electroencefalografică caracteristică și acestui sindrom, un model haotic caracterizat prin unde lente de înaltă amplitudine ($>300 \mu\text{V}$) și focare multiple cu vârf independent [2]. SE au fost descrise și în afara SW, dar sindroamele de epilepsie asociate rămân a fi încă elucidate. În 1987, Gobbi și colaboratorii au descris un tip particular de SE spasme periodice, care diferă de tipul SW tipic, deoarece apar de obicei în copilărie și constau dintr-o serie de spasme în urma unei convulsii focale, fără hipsaritmie la înregistrarea EEG [3]. Camfield și colegii săi [4], mai târziu, a documentat apariția continuă a SE în adolescență la copiii care au prezentat SW la început. Eisermann și colegii [5] au raportat 22 de copii cu „SE criptoge cu debut tardiv” și un grup de copii cu caracteristici electroclinice similare. Acești copii s-au prezentat începând după vârsta de 12 luni de crize tonice sau mioclonice scurte care semănau cu spasme bazate pe revizuirea caracteristicilor video și a urmărilor poligrafice, însă fără hipsaritmie tipică. Ei au propus termenul „encefalopatie epileptogenă infantilă cu debut tardiv”. Auvin și colab. au raportat 19 pacienți cu SE cu debut tardiv. Un studiu mare, într-un singur centru, care a studiat 150 de sugari cu spasme infantile, a evaluat rezultatul pe termen lung al acestora [11]. Ulterior, 22% din acest grup au decedat, 16% au urmat școala normală, iar restul au necesitat sprijin pentru învățare școlară sau îngrijire, cu 34% sever afectați. 55% au continuat să dezvolte alte tipuri de convulsii, iar 47% au prezentat tulburări de neurodezvoltare. În general, autorii au remarcat dezvoltarea neurodizabilității asociate la majoritatea copiilor care au avut spasme infantile [11]. Acest lucru a fost susținut în continuare de studiul epidemiologic al lui Riikonen efectuat la pacienții cu SE în Finlanda [12]. A fost descris un prognostic rezervat la copiii cu SE cu debut precoce, durata lungă a spasmelor și prezența întârzierii dezvoltării la debut. Dar sugarii cu „etiologie criptogenică” au avut un prognostic mai bun [11, 12].

Etiologia SE variază. Există multe (>200) patologii cunoscute diferite care cauzează SE, însă în aproximativ o treime din cazuri nu există o cauză bine elucidată. Odată cu avansarea tehnologiilor de analiză genetică, rolul anumitor gene (cum ar fi *ARX* sau *CDKL5* și altele) în SE pare a fi important. Strategiile curente de tratament cu eficacitate incompletă și efecte adverse potențiale grave includ adrenocorticotropină (ACTH), corticosteroizii (prednison, prednisolon) și vigabatrinul, mai recent, de asemenea, o combinație de hormoni și vigabatrin. Tratamentele de a doua linie includ piridoxina (vitamina B6) și dieta ketogenă. Abordări suplimentare de tratament utilizează rapamicină, canabidiol, acid valproic și alte medicamente anti-convulsivante. Eficacitatea acestor medicamente de linie secundară este variabilă, dar de obicei inferioară tratamentelor hormonale și vigabatrinei [10]. Luând în considerație că există multe studii atribuire SW, acesta rămâne a fi neelucidat definitiv, din care motiv sunt necesare studii de longitudinale pe termen lung, pentru înțelegerea etiopatogenezei dereglărilor neropsihologice la acești copii.

Scopul acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii.

Material și metode: A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); >1 an (3 cazuri), care au fost examinați în baza anamnezei și filmărilor video de către părinți și aparținători a acceselor copilului. Au fost evaluate și analizate manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG). La fel, a fost efectuat studiul rapoartelor preclinice și clinice de bază, și analiza celor mai recente surse științifice prin intermediul programelor de căutare PubMed, HINARI și Google Academic, cele mai noi studii din literatura de specialitate care rezumă recunoașterea manifestărilor clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii, elucidarea comorbidităților pe termen lung și factorii predictorii a dereglărilor de neurodezvoltare.

Rezultate. Diagnosticul de SE s-a bazat pe mai multe argumente: prezența SE, caracterul lor repetitiv, apariția preferențial la trezire, (fig. 1).

S-a notat o incidență crescută a SE la băieți (68,4%). Tipul SE înregistrate la debutul bolii sunt

variate, uneori nespecifice (fig. 2). Astfel, SE pot fi de tipul spasmului pleoapelor sau a mușchilor feței; încordări ale mușchilor gâtului sau încordarea trunchiului; spasme ale membrilor – în flexie sau în ex-

tensie, sau spasme mixte; spasme izolate, simetrice sau asimetrice. SE atipice se întâlnesc frecvent la sugari (79%).

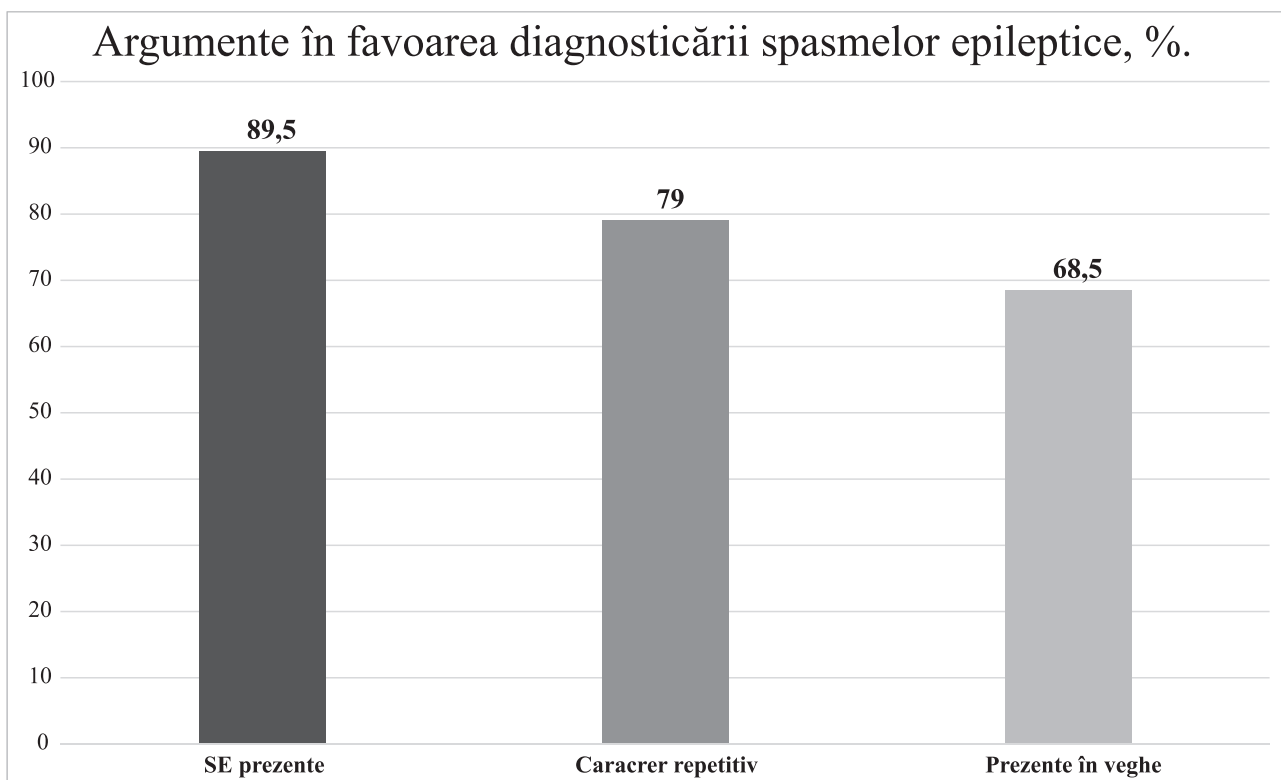


Figura 1. Manifestări de bază pentru diagnosticul SE.

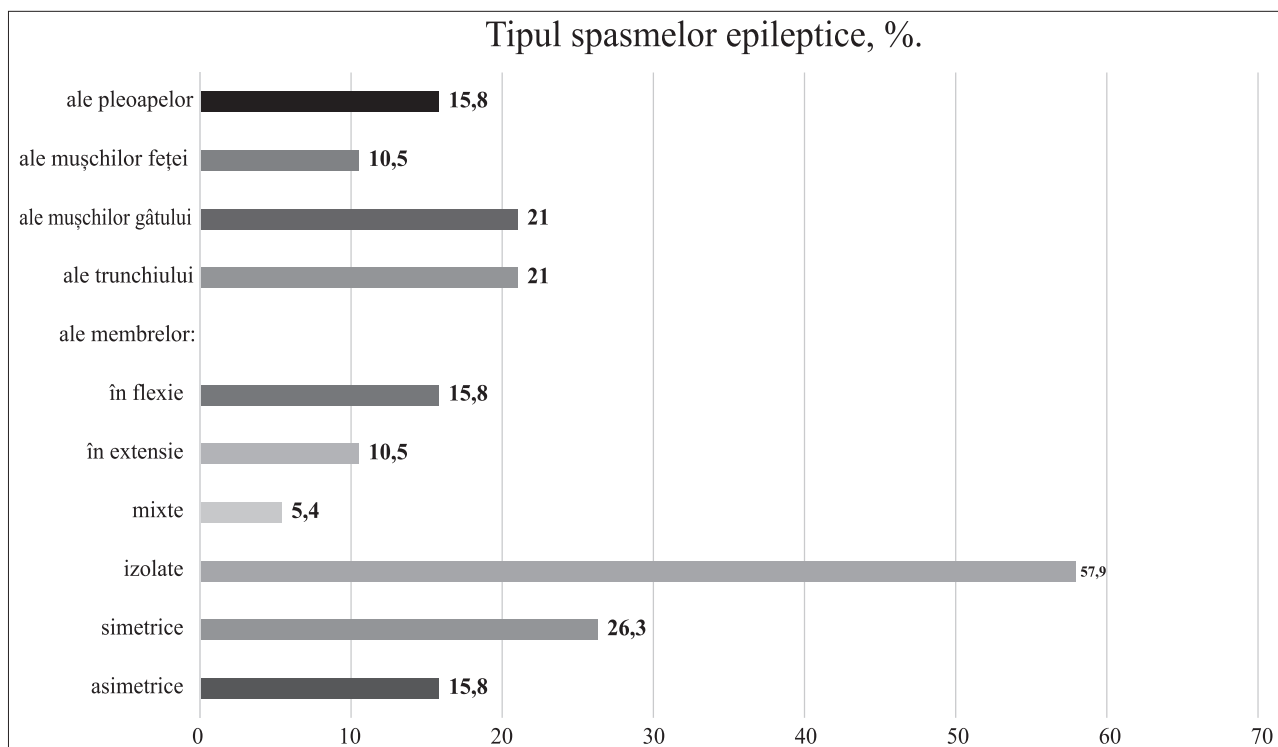


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice întâlnite în grupul copiilor cu SW.

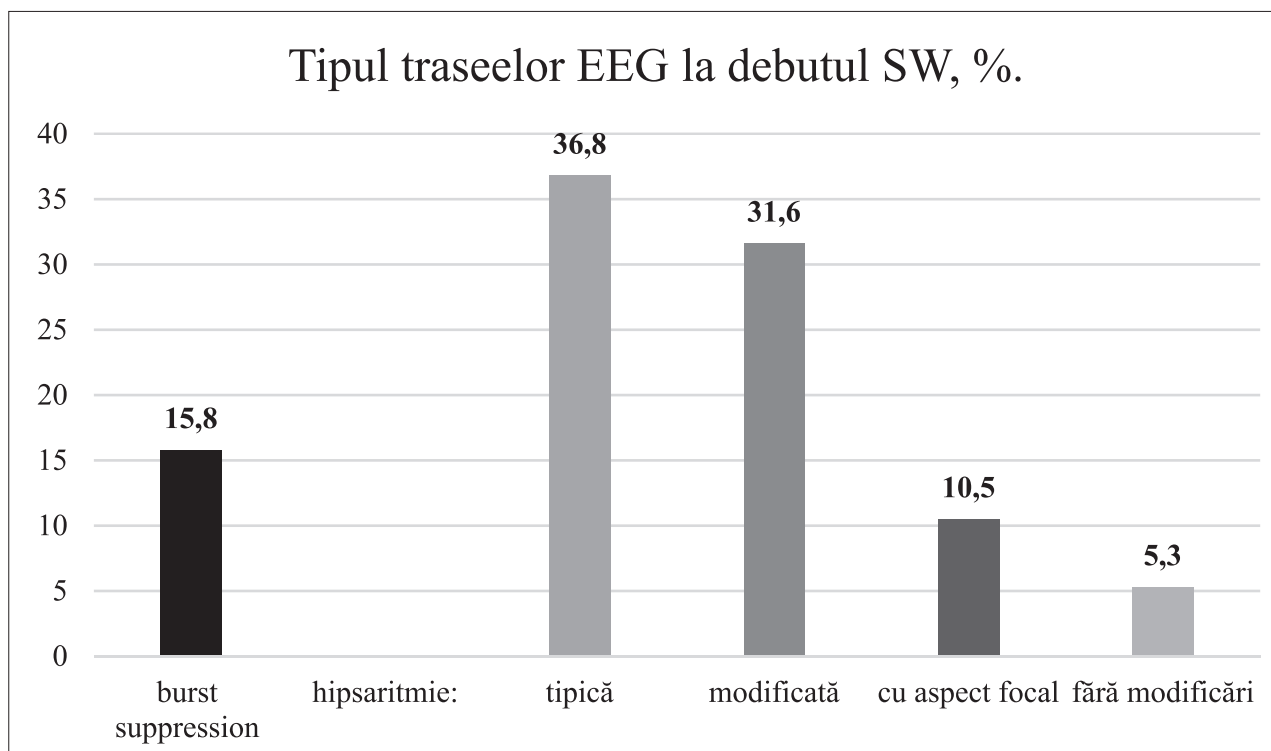


Figura 3. Trasee EEG înregistrate la debutul bolii la copii cu SE.

Retardul mental a anticipat SE în 84,2% din cazuri, relaționând cu debutul precoce a lor (89,5%). Traseul electroencefalografic la debutul SE s-a caracterizat cu diverse tipuri de trasee: de la traseu burst suppression la hipsaritmie tipică sau hipsaritmie modificată, sau hipsaritmie cu modificări epileptiforme focale. În cazuri rare la debutul SE au lipsit modificărilor epileptiforme pe traseele EEG (fig. 3).

În evoluție aspectul traseelor EEG s-a modificat, favorizând diagnosticul de SW.

Discuții. Se estimează că incidența SE este cuprinsă între 2-5 / 10.000 nou-născuți vii. Studiile din țările cu venituri mari au arătat o incidență mai mare (0,05–0,6/1000 nou-născuți vii), o mai mare incidență raportată a fost relatată în țările nordice: Suedia, Finlanda și Danemarca și cea mai mică incidență în Statele Unite ale Americii, Marea Britanie și Coreea. Nu este clar dacă această diferență s-a datorat factorilor de mediu sau predispoziției genetice specifice. Prevalența specifică vârstei este de aproximativ 1-2/10 000 de copii până la vârsta de 10 ani. Cele mai mari valori de prevalență corespund latitudinii geografice ridicate [6, 13, 14]. Indicatori mai mici referitor la incidența sau prevalența SE, raportează Africa sub-sahariană. O revizuire epidemiologică a epilepsiei efectuată în țările cu resurse limitate, autorii Senanayaka și Roman, nu au inclus SE printre tipurile de crize revizuite [15], în timp ce într-un alt sondaj referitor la epilepsia copilului, efectuat în mediile rurale din Uganda, niciunul din cei 440 de copii examinați nu a avut SE, deși 7 din

ei aveau istoric anterior sugestiv pentru SE [16]. Unele studii raportează că vârsta de debut a SE variază de la prima săptămână de viață până la 3 ani. Apogeul este cuprins între 4 și 7 luni, debutul SE în primul an fiind de 94% din cazuri. Aproape toate cazurile apar în jurul vârstei de 3 ani. Cu toate acestea, sunt raportate cazuri rare de SE cu debut la vârsta după 14 ani, de unde a apărut și noul termen de SE, care a fost sugerat pentru prima dată în atelierul din 1991 al ILAE pentru epilepsie pediatrică [17].

Deși studiile sugerează o ușoară predominanță masculină în prevalența SE cu un raport mediu de 6:4, această constatare nu este consecventă. Motivul acestor diferențe nu este clar. Brna și colab. a sugerat că predominanța masculină observată în unele studii reflectă doar predominanța la bărbații din populația de referință [18]. O explicație alternativă este rata de complicații crescute în unele condiții predispozante, cum ar fi hipoglicemia neonatală și encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală, raportate la sugarii de sex masculin [19].

Etiologia SE este diversă. Rezultatele unui studiu sugerează că, printre cei 269 de sugari cu encefalopatii infantile, cel puțin în 34% din cazuri factorul etiologic provocator al SE a fost identificat, cel mai frecvent fiind hipoxia perinatală și scleroza tuberoasă [20]. Această analiză nu a arătat nicio asociere semnificativă între SE și imunizarea cu pertussis. La fel, nu au fost găsite asocieri cu alte vaccinuri, printre care cele difterice, tetanice și pertussis (DTP) sau DT.

Acest studiu a subliniat că vaccinările nu provoacă SE, însă, ar condiționa declanșarea lor la sugarii la care tulburarea a fost predestinată să se dezvolte.

Un studiu suplimentar pe un lot de 207 de sugari cu SE a constatat că, 127 (61%) au avut o etiologie bine determinată, la 68 (33%) nu s-a identificat etiologia și 12 (6%) nu au fost complet investigați [21]. S-au întâlnit cauzele prenatale (63 cazuri), perinatale (38), postnatale (8), iar 18 copii au avut alte cauze. Cele mai frecvente etiologii: encefalopatia hipoxico-ischemică, anomaliile cromozomale, malformațiile congenitale ale creierului, accidentul vascular cerebral, scleroză tuberoasă și leucomalacia periventriculară sau hemoragia intracraniană. Totodată, s-au întâlnit și alte etiologii.

Consortiul național al spasmelor infantile din America de Nord a evaluat prospectiv etiologia spasmelor epileptice cu debut nou și a apreciat randamentul investigațiilor genetice și metabolice la cei fără o cauză evidentă, după evaluarea clinică inițială și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) [22]. Douăzeci și unu din centrele de epilepsie pediatrică din Statele Unite au înscris copii cu SW diagnosticat recent, într-o bază centrală de date. O cauză determinantă a fost identificată în 161 (64,4%) din cele 250 de cazuri. La fel au fost identificate cauze genetice, genetice-structurale, anomalii structurale ale creierului, modificări structurale dobândite ale creierului, cauze, metabolice și infecțioase (*tab. 1*). Grupul de autori a concluzionat că evaluarea clinică și imagistică au furnizat date certe pentru un diagnostic specific la 55% dintre copiii cu SW, sugerând necesitatea evaluărilor metabolice și genetice la toți copiii cu o cauză neclară.

Cauzele genetice sunt recunoscute din ce în ce

mai mult ca etiologii ale SE. Acestea pot fi fie tulburări ale dezechilibrului genomic (de exemplu, sindromul Down, sindromul Palister-Killian, sindromul Williams sau sindromul Miller-Dieker) sau modificări ale unei singure gene, cum ar fi mutațiile în gena CDKL5, STXBP1 sau ARX. Descoperirile recente ale mutațiilor genice responsabile de epilepsie, ridică posibilitățile unor noi tratamente care pot fi direcționate la patologia moleculară de exemplu, antagoniști ai receptorilor NMDA [23]. Un studiu recent asupra sugarilor cu SE fără o cauză clară au fost supuși unei analize moleculare complexe prin studiul a mai multe gene [24]. La acești pacienți, în unele cazuri au fost identificate mutațiile cauzatoare de boală.

Printre etiologiile metabolice, care sunt rare, dar sunt, de asemenea, recunoscute, au fost descrise dependența de piridoxină, deficiența de biotinidază, sindromul PEHO, tulburările mitocondriale, deficiența de coeficient de molibden și hiperglicemia non-cetotică [25].

Manifestările clinice ale SE sunt reprezentate de convulsii inconfundabile cu caracteristici unice. Ele constau în scurte contracții axiale și rizomelice de tip convulsiv, caracterizate prin contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă, a mușchilor proximali și trunchiului, care duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu o tranziție de undă lentă și o perioadă de atenuare ulterioară. SE sunt mai lungi decât un acces mioclonic, însă mai scurte decât o convulsie tonică. Spasmele pot fi flexoare, extensoare sau mixte. Cele mai frecvente spasme sunt cele de flexie. Există totuși o variabilitate individuală atât în intensitatea, cât și în tipul de contracției [6]. La fel, SE pot fi simetrice sau asimetrice, focale, multifocale sau generalizate. Spas-

Tabelul 1.

Categoriile etiologice ale SE [22].

Genetică: Tulburări genetice care s-au presupus ca fiind cauzele probabile ale epilepsiei, dar nu au fost asociate cu modificări structurale ale creierului pe RMN cerebrală (adică sindromul Down)
Genetic-structurală: Tulburări genetice ca rezultat a modificărilor structurale ale creierului, care duc la epilepsie (adică scleroza tuberoasă, mutație DCX)
Anomalii structurale-congenitale: modificări malformative la nivelul creierului fără o etiologie genetică documentată (adică, displazie corticală focală, schizencefalie)
Modificări structurale dobândite: modificarea structurală a creierului rezultată dintr-un anumit tip de leziune sau tumoră. Sunt incluse atât etiologiile perinatale (leucomalacia periventriculară, hemoragia intraventriculară și leziunile hipoxico-ischemice neonatale) cât și cele postnatale (adică ischemia, traumatismul și tumorile)
Metabolică: Tulburare metabolică care provoacă disfuncții cerebrale care duc la convulsii. Acestea sunt aproape în totalitate erori înnăscute ale metabolismului și multe au o moștenire genetică. Aceste tulburări asociate cu modificări structurale ale creierului au fost codificate ca metabolice (adică, POLG1 sau sindromul Walker-Warburg)
Imunologică: tulburare imunologică documentată care duce la perturbarea funcției creierului și convulsii
Infecțioasă: infecție cerebrală documentată sau cu suspiciune înaltă, care duce la epilepsie (adică infecție TORCH, HIV)
Necunoscută: nu s-a găsit o etiologie cunoscută pentru convulsii

mele de obicei apar în serie, frecvent în veghe la trezire, dar pot apărea și înainte de somn. Aproximativ 80% din SE apar în grupuri, iar 88% dintre pacienți raportează fenomenul de aglomerare. Studiile au arătat că există o mică variație diurnă a frecvenței spasmeilor / seriei de spasme pe o perioadă de 24 de ore. Cu toate acestea, spasmele nu apar în somn, însă apar cel mai frecvent la trezire sau chiar înainte de somn. Copiii cu leziuni corticale subiacente pot avea semne neurologice focale preexistente, de exemplu, hemipareză, ceea ce rezumă, că spasmele nu vor fi simetrice. De fapt, din cauza existenței incertitudinii în adevăratele caracteristici ale SE, în noua clasificare ILAE a crizelor epileptice, SE nu sunt clasificate nici ca focale, și nici ca generalizate [26]. Semnificația clinică a spasmeilor subtile cu caracteristici precum căscatul, gâdilatul, mișcarea izolată a ochilor și activitățile motorii tranzitorii raportate, nu este cunoscută, dar acestea apar în contextul modelului clasic EEG al SE, cum este hipsaritmia [9]. Fenomenele clinice care pot fi asociate cu spasmul motor înainte, în timpul sau după atac, includ cianoză, paloarea, devierea ochilor și sau modificarea tipului de respirație. Plânsul sau țipătul pot preceda sau urma faza ictală.

Evaluarea diagnostică a SE include un istoric detaliat, o examinare fizică și EEG. Odată ce diagnosticul este stabilit, ar trebui să se depună eforturi pentru a stabili etiologia de bază, deoarece acest lucru afectează în mod semnificativ deciziile de tratament și prognosticul [27]. De exemplu, pacienții cu scleroză tuberoasă au mai multe șanse de a răspunde la tratamentul cu vigabatrin, în timp ce pacienții fără o etiologie identificată vor răspunde mai bine la terapia hormonală [28, 29]. Diagnosticul diferențial al SE este larg. Prin urmare, este important ca orice evaluare să urmeze un proces complex, dar care să limiteze numărul de teste inutile.

Anamneza și examinarea neurologică este primul și cel mai important pas în evaluarea unui pacient cu manifestări de SE. Datorită progreselor tehnologice, un număr mare de părinți pot vizualiza videoclipurile cu înregistrarea unui acces de SE ale altor copii [30]. Acest lucru ușurează recunoașterea SE. Caracterul scurt al acestor evenimente, precum și asemănarea cu alte mișcări infantile, cum este mioclonusul benign al copilului, reflexul Moro spontan, etc., pot duce la întârzierea diagnosticului [31]. În cazul când este posibil, se recomandă ca evenimente ictale să fie înregistrate cu ajutorul video-EEG. Dacă acest lucru nu este posibil, rapoartele parentale sugestive pentru SE ar trebui să promoveze investigarea imediată. Istoricul ar trebui să se concentreze pe semiologia evenimentelor, frecvența lor, repetitivitatea – în serie sau unice, modificarea sau întârzierea dezvoltării înainte

de debutul spasmeilor, istoricul familial de evenimente similare la sugari și o istorie completă a nașterii și a sarcinii [7, 27, 32]. Totodată, ar trebui să fie identificate elementele neurocutanate, în cazul sclerozei tuberoase, neurofibromatozei sau altor facomatoze. Alte manifestări clinice depistate la examinare pot ajuta, de asemenea, să direcționeze evaluarea către cauzele genetice ale spasmeilor infantile.

Descoperirile electroencefalografice din cadrul SE sunt importante. EEG trebuie efectuat cât mai curând posibil în cazul când se suspect SE. De obicei, video-EEG timp de 24 de ore este preferențial [9]. Cu toate acestea, un video-EEG de rutină poate fi o alegere perfectă atunci când se suspectă diagnosticul, mai ales în cazul prezenței hipsaritmiei pe un traseu EEG [33]. Deoarece somnul este o parte importantă a evaluării neurofuncționale, ar trebui depuse toate eforturile pentru a include somnul non-REM ca parte a evaluării EEG la copilul cu SE. Până la 1/3 dintre pacienții cu SE nu vor prezenta hipsaritmie sau pot avea alte anomalii electrografice [32, 34]. Hipsaritmia tipică (*fig. 1*), observată la pacienții cu SE, este un model electografic al unui traseu dezorganizat, cu impulsaii de mare amplitudine (500–1000 μ V), pe un fundal lent, cu descărcări epileptiforme multifocale asociate, cu impulsaii generalizate vizualizate ictal în timpul spasmeilor. Cu toate acestea, astfel de traseu nu este prezent în toate cazurile SE, fiind raportată și hipsaritmia modificată (*fig. 2*). În literatură se face referire la Hrachovy și Frost, pentru revizuirea modelului hipsaritmiei și a diverselor variante a acestui model [32]. Însă, nu în toate cazurile SE sunt înregistrate modificările descrise mai sus ale EEG inter-ictal. Caraballo și colab. au urmărit astfel de cazuri și au observat prezența de vârfuri focale, vârfuri bilaterale, vârf și unde lentă sau vârfuri multifocale pe EEG inter-ictal la pacienții cu SE [35]. Unele rapoarte ale spasmeilor infantile benigne non-epileptice, cu un EEG normal, relatează un prognostic excelent. Conform datelor actuale, EEG-ul normal exclude diagnosticul de SE [36]. Astfel, EEG este utilizată pentru diagnostic, precum și pentru răspunsul la tratament.

Imagistica creierului nu este necesară pentru definirea diagnosticului SE, însă este cea mai importantă metodă pentru identificarea etiologiei spasmeilor. Între 50 și 73 la sută dintre pacienți au o etiologie identificabilă prin imagistică pe rezonanța magnetică (RMN) a creierului [22, 27, 38, 39]. Cu toate acestea, 5-20% dintre pacienți pot avea anomalii nediatectice [7, 22]. Deoarece scleroza tuberoasă necesită un tratament diferit al SE [28, 39], se recomandă ca RMN cerebrală să fie efectuată înainte de începerea tratamentului. Repetarea examenului imagistic poate

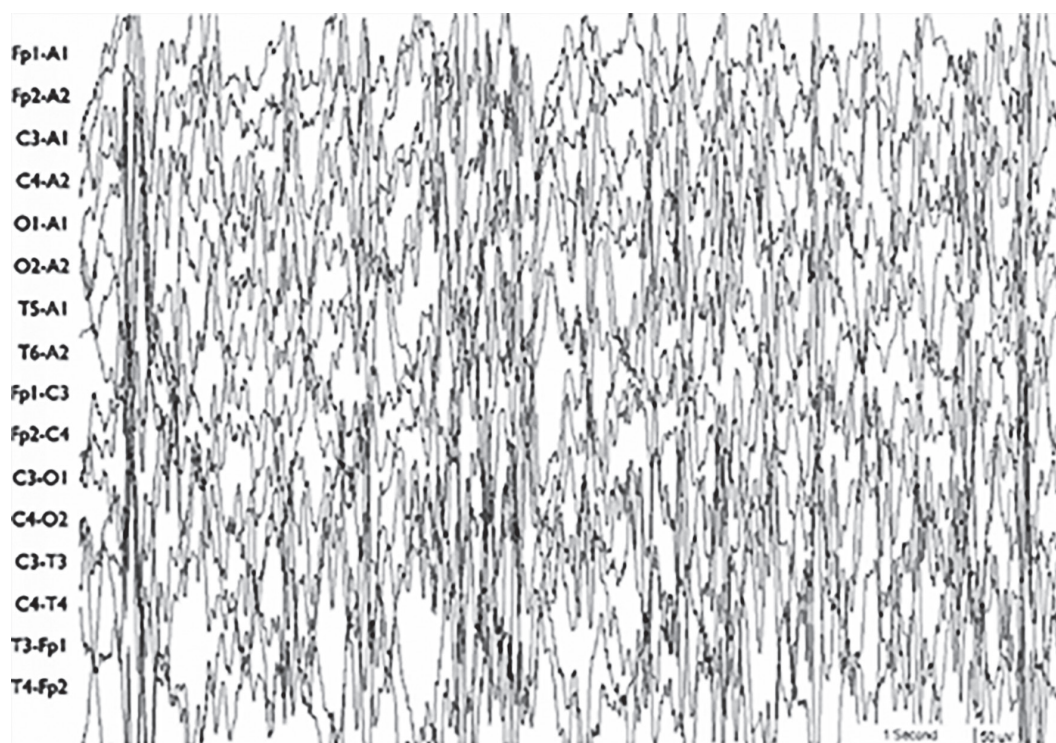


Figura 1. Hipsaritmia tipică. Înregistrare digitală de la un băiat cu vârsta de 6 luni (Hrachovy & Frost, 2008).

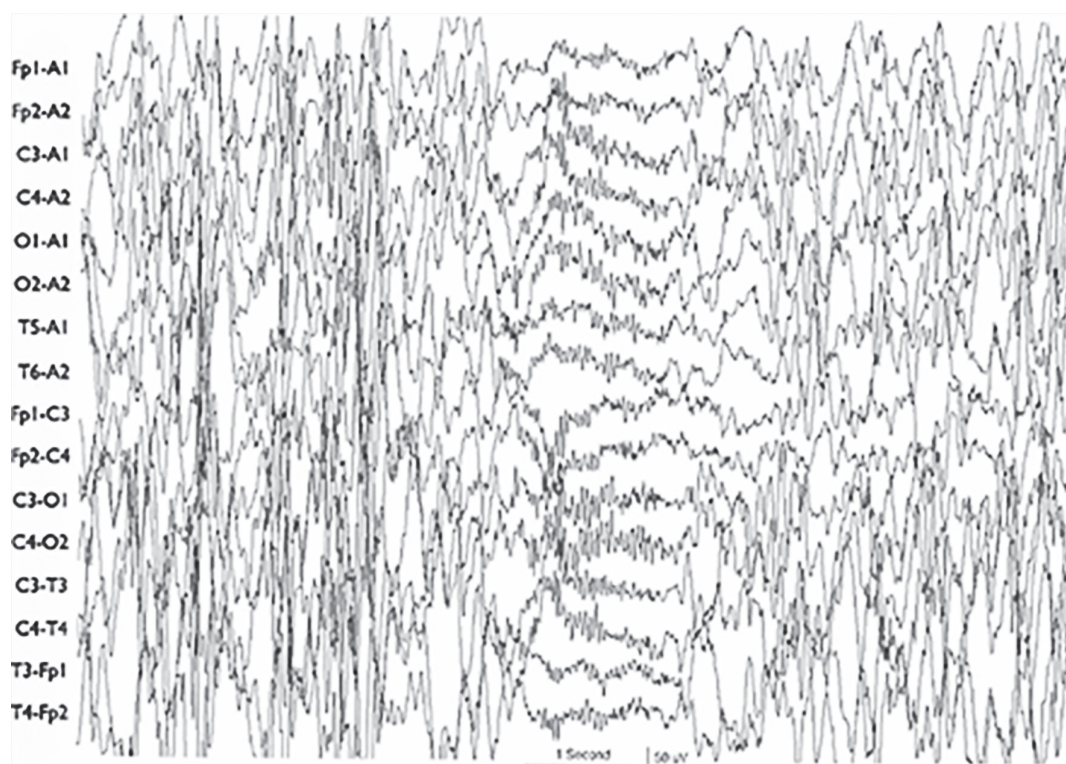


Figura 2. EEG modificată. Înregistrare digitală de la un copil de 6 luni cu SE. Perioadă de atenuare a tensiunii asociată cu activitate rapidă suprapusă (Hrachovy & Frost, 2008).

fi util dacă rezultatele inițiale au fost normale, iar alte testări nu sunt informative [7], acesta poate fi efectuat peste 24-36 de luni, pentru a crește randamentul metodei. Constatările focale pe traseul EEG la pacienții cu crize refractare pot determina necesitatea repetată a examenului mai devreme, deoarece acești pacienți

pot beneficia de rezecție chirurgicală. Tomografia computerizată (CT) nu este considerată o metodă utilă pentru identificarea cauzelor SE, însă este singura metodă disponibilă în unele țări. Cu ajutorul CT pot fi identificate leziunile cerebrale anterioare sau tumorile cerebrale care pot fi cauza SE [22].

După efectuarea examenului neurologic, EEG și RMN cerebrală aproximativ 70% dintre pacienți au un diagnostic stabilit [7]. În SUA există recomandări asupra examinării SE prin alte metode decât numai prin imagistică [40]. Studiile genetice [22] recomandă examinarea unei varietăți de panouri de gene disponibile și gene candidate pentru SE. Mutațiile patogene pot fi identificate la aproximativ 10-23,5% dintre pacienții cu SE fără o etiologie cunoscută, iar variantele cu semnificație necunoscută prezintă 14,8% [22, 41], în special la cei cu retard mental. Printre genele candidate și asociate spasmelor infantile sunt: SCN1A, SCN2A, MAGI2, YWHAD, HIP1, ștergere 9p, duplicări 15q11, GABRB3, translocarea dezechilibrată t [30, 31]; ARX, CDKL5, TSC1 și 2, trisomia 21 [42]; ștergerea 1p36 și mutațiile PNPO sunt posibile în cazurile de epilepsii carentiale piridoxin-dependente cu SE, precum și altele.

Erorile înăscute ale metabolismului sunt detectate la 5% dintre pacienții cu SE [22]. Pacienții cu debut precoce al SE și / sau refractari la tratament, necesită o evaluare suplimentară cu studii metabolice desfășurate, pentru a îmbunătăți etiologia SW [22, 27]. Testările metabolice includ profilul acilcarnitinei, lactatului și glucozei serice, piruvatului și aminoacizilor serici, acizilor organici din urină, metabolizilor neurotransmițători în LCR, inclusiv piridoxal-5'-fosfat.

Tratamentul de prima linie a SE include preparate hormonale sau vigabatrina, la fel și alte preparate. Scopul tratamentului este de a ameliora complet spasmele. Abordarea unui tratament standardizat al SE prin utilizarea terapierilor de prima linie este asociată cu o rată mai mare de succes în încetarea SE la 3 luni de monitorizare [43], eficacitatea tratamentului fiind de obicei determinată în aproximativ 2 săptămâni.

Concluzii:

Spasmele epileptice (SE) stau la baza unei encefalopatii epileptice devastatoare cum este sindromul West (SW), dificil de tratat. Suspectarea SW la etape precoce se face prin prezența oricăror tipuri de spasme, asociate cu o mare varietate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Etiologia SW poate fi identificată la 70% sau la mai mulți dintre pacienți și este de așteptat ca aceasta să se îmbunătățească în continuare cu teste genetice disponibile. Examenul electroencefalografic este unica metodă de confirmare a diagnosticului, alături de manifestările clinice existente. Imagistica cerebrală prin RMN rămâne cea mai indicată metodă de diagnostic a etiologiei SE, ghidând deciziile de tratament și prognosticul bolii. Recunoașterea timpurie a SE și a etiologiilor SW este imperativă pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psi-

homotor. Terapiile de prima linie includ preparatele hormonale sau vigabatrina, scopul tratamentului fiind încetarea completă a spasmelor. Pacienții diagnosticați și tratați în timp util și adecvat, în special cei cu SE criptogenice / idiopatice, au cea mai mare probabilitate de un rezultat normal sau aproape normal. Sunt necesare studii suplimentare asupra SE pentru a compara mai bine tratamentele de prima linie și a determina eficacitatea tratamentelor de a doua linie.

Bibliografie.

1. Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34: 671-678.
2. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999; 52: 21-41.
3. Gobbi G, Bruno L, Pini A, Giovanardi Rossi P, Tassinari CA. Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Neurol Child*. 1987; 29: 766-775.
4. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may recur as intractable epileptic spasms. *Epilepsy*. 2003; 44: 1592-1595.
5. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C, et al. Epileptic spasms with late cryptogenic onset: a neglected early childhood syndrome? *Epilepsy*. 2006; 47: 1035-1042.
6. P Pavone, P Striano, R Falsaperla, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013 *Brain Dev*. 2014; 36, pp. 739-751.
7. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175-89.
8. Nordphysicianguides.org / Infantile-Spasms. Available online: <http://nordphysicianguides.org/Infantile-Spasms/>.
9. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45:1416-28.
10. Libor Velíšek, Jana Velíšková. Modeling epileptic spasms during infancy: Are we heading for the treatment yet? *Pharmacology & Therapeutics*. V. 212, 2020, 107578.
11. PM Jeavons, BD Bower, M Dimitrakoudi. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome" *Epilepsia*, 1973; 14, pp. 153-164.
12. R Riikonen. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982; 13: 14-23.
13. LD Cowan, LS Hudson. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991; 6: 355-364
14. R Riikonen. Epidemiological data of West syndrome in Finland *Brain Dev*. 2001; 23: 539-541.
15. N Senanayake, GC Román. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993; 71: 247-258.

16. MB Duggan. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci.* 2010; 10: 218-225.
17. International CoPEot & Epilepsy. LAWorkshop on infantile spasms. *Epilepsia.* 1992; 33: 195.
18. PM Brna, KE Gordon, JM Dooley, EP Wood. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28: 309-312.
19. D Tundidor, A García Patterson, MA María, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Gend Med.* 2012; 9: 411-417.
20. MH Bellman, EM Ross, DL Miller. Infantile spasms and pertussis immunization. *Lancet.* 1983; 1: 1031-1034.
21. JP Osborne, AL Lux, SW Edwards, et al. The etiology underlying infantile spasms (West syndrome): information from the British Study for Infantile Spasms (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsy.* 2010; 51: 2168-2174.
22. CE Wirrell, RA Shellhaas, C Joshi, et al. How should children with West syndrome be effectively and accurately investigated? Results of the National Consortium of Infantile Spasms. *Epilepsy;* 2015; 56: 617-625.
23. JR Lemke, R Hendrickx, K Geider, et al. GRIN2 B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol;* 2014; 75: 147-154.
24. N Boutry-Kryza, A Labalme, D Ville, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasm syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015; 58: 51-58.
25. MT Alrifai, MA AlShaya, A Abulaban, M Alfadhel. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 390-397.
26. AT Berg, SF Berkovic, MJ Brodie, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia;* 2010; 51: 676-685.
27. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr.* 2006; 6:63-9.
28. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2012; 78:1974-80.
29. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19:680-6.
30. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010; 16:69-75.
31. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev.* 2001; 23:688-91.
32. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20: 408-25.
33. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics.* 1954; 13:66-73.
34. Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia.* 2014; 55:103-7.
35. RH Caraballo, V Ruggieri, G Gonzalez, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure.* 2011; 20: 197-202.
36. C Dravet, N Giraud, M Bureau, et al. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 33-38.
37. Singer WD, Haller JS, Sullivan LR, et al. The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 100: 47-50.
38. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. *J Child Neurol.* 2003; 18:241-6.
39. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004; 62:1668-81.
40. Mytinger JR, Joshi S, Pediatric Epilepsy Research Consortium, et al. The current evaluation and treatment of infantile spasms among members of the Child Neurology Society. *J Child Neurol.* 2012; 27:1289-94.
41. Epilepsy Phenome/Genome Project & Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology.* 2015; 78:323-8.
42. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, et al. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013; 48:42-7.
43. Fedak EM, Patel AD, Heyer GL, et al. Optimizing Care With a Standardized Management Protocol for Patients With Infantile Spasms. *J Child Neurol.* 2015; 30.

ROLUL REFLEXELOR PATELARE ÎN DIAGNOSTICUL SCREENING AL COMORBIDITĂȚILOR FUNCȚIONALE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

^{1,2}Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med, prof. univ, ²Corina ȚURCAN,
¹Stela ODOBESCU - dr. hab. șt. med, conf. cercet, ¹Lilia ROTARU - dr. șt. med, conf. cercet,
^{1,2}Oxana GROSU - dr. șt. med, cercet. șt.

¹Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“

Rezumat

Reflexele reprezintă unitățile funcțional fundamentale ale sistemului nervos, acestea pot fi modificate de variabile cognitive și afective. *Scopul cercetării:* constă în evaluarea gradului de exprimare al reflexelor patelare și corelarea lor cu comorbiditățile funcționale la pacienții cu migrenă. *Material și metodă:* Studiu retrospectiv ce a inclus 98 de pacienți cu migrenă au fost examinați neurologic obiectiv cu accent asupra reflexelor patelare. Pentru identificarea tulburărilor afective, vegetative, accentuarea sau prezența unor tulburări de personalitate, pacienții au îndeplinit o serie de chestionare. *Rezultate și discuții:* Pacienții cu migrenă care au amplitudinea reflexelor patelare majorată au o probabilitate înaltă de a avea tulburări afective (anxietate sau/și depresie) și tulburări vegetative (sindrom disfuncțional respirator). Reflexele patelare absente sau “frânate” pot fi un marker (screening) pentru identificarea pacienților cu tulburări de personalitate induse de o atmosferă familială precară în copilărie. *Concluzii:* Acest studiu a demonstrat importanța clinică a reflexelor patelare. Facilitatea evaluării lor și timpul redus permite utilizarea acestora ca și diagnostic screening al comorbidităților funcționale la pacienții cu migrenă.

Cuvinte-cheie: migrenă, reflex patelar, tulburări afective, tulburări vegetative, accentuare de personalitate, tulburări de personalitate, atmosfera precară în copilărie

Summary. The role of patellar reflexes in the screening diagnosis of functional comorbidities in migraine patients

Reflexes represent the fundamental functional units of the nervous system, they can be modified by cognitive and affective variables. *Aim:* to assess the degree of expression of patellar reflexes and their correlation with functional comorbidities in migraine patients. *Material and method:* A retrospective study included 98 migraine patients examined neurologically objectively with an emphasis on patellar reflexes. In order to identify affective, autonomic disorders, accentuation or presence of personality disorders, patients completed a series of questionnaires. *Results and Discussion:* Patients with migraine and increased amplitude of patellar reflexes have a high probability of having affective disorders (anxiety and / or depression) and autonomic disorders (dysfunctional respiratory syndrome). Absent or low patellar reflexes can be a marker (screening) for identifying patients with personality disorders induced by a precarious family atmosphere in childhood. *Conclusions:* This study demonstrated the clinical importance of patellar reflexes. The ease and reduced time of their evaluation allow their use as a diagnostic screening of functional comorbidities in patients with migraine.

Key-words: migraine, patellar reflex, affective disorders, autonomic disorders, personality accentuation, personality disorders, precarious atmosphere in childhood

Резюме. Роль коленных рефлексов в диагностическом скрининге функциональных коморбидностей у пациентов мигренью

Рефлексы представляют собой основные функциональные единицы нервной системы, они могут быть изменены когнитивными и аффективными переменными. Изменения амплитуды рефлексов являются периферическим проявлением супраспинальных процессов, влияющих на возбудимость спинного мозга. *Цель исследования* - оценить степень выраженности коленных рефлексов и их корреляцию с функциональными коморбидными расстройствами у больных мигренью. *Материал и метод:* ретроспективное исследование, в котором 98 пациентов с мигренью были неврологически объективно обследованы с акцентом на коленные рефлексы. Для выявления аффективных, вегетативных и наличия расстройств личности пациенты заполняли ряд анкет. *Результаты и обсуждение:* Пациенты с мигренью с повышенной амплитудой коленных рефлексов имеют высокую вероятность наличия аффективных расстройств (тревога и / или депрессия) и вегетативных расстройств (дисфункциональный респираторный синдром). Отсутствие или «заторможенные» коленные рефлексы могут быть маркером (скринингом) для выявления пациентов с расстройствами личности, вызванными неблагоприятной семейной атмосферой в детстве. *Выводы:* это исследование продемонстрировало клиническую важность коленных рефлексов. Простота и короткое время для их оценки позволяют использовать их в качестве диагностического скрининга функциональных коморбидностей у пациентов мигренью.

Ключевые слова: мигрень, коленные рефлексы, аффективные расстройства, вегетативные расстройства, акцентуация личности, расстройства личности, неблагоприятная атмосфера в детстве.

Introducere:

Evaluarea reflexelor tendinoase este una dintre componentele principale ale examinării clinice ale sistemului nervos. Reflexul tendinos este un reflex propioceptiv monosinaptic [37]. Evaluarea reflexă este importantă în investigarea sistemelor motorii anormale. Răspunsul poate fi afectat de mai mulți factori precum sexul, vârsta, poziția subiectului, condiția mentală și musculară, care joacă rol în variația răspunsurilor reflexe [39]. Dacă un reflex de tendon nu se declanșează în timpul unui examen neurologic, un clinician poate reîncerca procedura cu întărire. Una dintre aceste tehnici de întărire reflexă este manevra Jendrassik (MJ), care folosește contracția voluntară a unui mușchi situat la distanță concomitent cu percuția tendonului mușchiului examinat. Efectul MJ asupra amplitudinii și componentelor temporale ale reflexului tendonului patelar a fost demonstrat. Mecanismul neurologic care stă la baza MJ rămâne evaziv și este o sursă de dezbatere [27]. Au fost propuse două teorii predominante, care au la bază două tipuri diferite de motoneuroni: una sugerează că MJ acționează prin activarea fusimotorului (sistemul gama), activitatea sistemului fusimotor fiind modulată prin modificări ale nivelului de activitate a stării mentale și fizice [33], iar altă teorie se referă la reducerea inhibiției presinaptice a motoneuronilor alfa de către aferentele Ia [45].

Mai mulți cercetători au fost interesați, dacă a existat sau nu activitate electrică în anumite regiuni ale creierului, ca urmare a stimulării periferice sau a mișcării. S-a ajuns la concluzia că cel mai mare factor în determinarea variabilității reflexului patelar este activitatea corticală. Rezultatele indică faptul că fiecare parte a cortexului cerebral este implicat în așa-numita activitate reflexă [42]. Reflexele tendinoase demonstrează homeostazia dintre cortexul cerebral și măduva spinării. Deși arcul reflex apare aproape în întregime între măduva spinării și sistemul nervos periferic, cortexul cerebral influențează mișcarea membrilor prin semnale continue care inhibă sau reduc mișcarea lor. Fundamental, răspunsul reflexului tendinos demonstrează un echilibru de semnale între cortexul cerebral și măduva spinării [25].

Migrena este una dintre cele mai frecvente și invalidante afecțiuni neurologice. Se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee, care au o durată între 4 și 72 de ore, intensitate și frecvență variabilă, și sunt însoțite de greață, vomă și / sau foto / fonofobie.

Migrena cronică afectează 2,4% din populația generală și este frecvent comorbidă cu afecțiuni cronice precum depresia (80%), anxietatea (70%), insomnia (71%), sindrom de oboseală cronică (66%) și fibromialgia (35%) [29, 28, 30]. Tulburările de anxietate și

dispoziție s-au dovedit a fi cele mai relevante comorbidități funcționale asociate migrenei [21]. Tulburarea depresivă majoră, distimia, atacurile de panică, tulburarea de panică, agorafobia și fobia simplă sunt o serie de tulburări care se asociază strâns cu migrena [31]. Pacienții cu migrenă au un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta depresie, iar studiile longitudinale au arătat că relația este bidirecțională, pacienții cu depresie având un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta migrenă. Această relație bidirecțională sugerează că migrena și depresia au o neurobiologie comună. Mai mult decât atât, în comparație cu subiecții fără migrenă, cei cu migrenă au un risc de 4-5 ori mai mare pentru tulburarea de anxietate generalizată și risc de 3-5 ori mai mare de a suferi de tulburări de panică. Debutul anxietății precede adesea migrena, în timp ce riscul pentru apariția depresiei crește de obicei mai târziu [4, 13]. Există multe dovezi clinice că depresia joacă un rol în procesarea și percepția durerii și că pacienții cu depresie sunt mai vulnerabili la simptomele fizice dureroase.

Scopul cercetării constă în evaluarea gradului de exprimare al reflexelor patelare și corelarea lor cu comorbiditățile funcționale la pacienții cu migrenă.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza corelației dintre gradul de pronunție al reflexelor patelare și tulburările afective, cât și cele vegetative la pacienții cu migrenă.
2. Analiza conexiunii dintre gradul de pronunție al reflexelor patelare, tulburările de personalitate și atmosfera familială din copilărie și adolescență la pacienții cu migrenă.

Materiale și metode:

În cadrul acestui studiu au fost examinați retrospectiv 98 de pacienți cu migrenă episodică frecventă și cronică care respectau criteriile de diagnostic ale migrenei conform ICHD-3 (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition). Studiul a fost efectuat în cadrul Centrului de Cefalee și Tulburări Vegetative al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Pacienții au fost divizați conform gradului de pronunție al reflexelor în 3 grupuri. I grup a inclus 23 de pacienți (23,5% din lot) cu reflexe absente și foarte diminuate, dar la care proba Jendrassik era pozitivă, dintre care 6 bărbați și 17 femei. În grupul II au intrat 22 de pacienți (22,5% din lot) cu reflexe normale și majorate, dintre care 3 bărbați și 19 femei. Grupul III a cuprins 53 de pacienți (54% din lot) cu reflexe exagerate „semi-convulsive” și „convulsive”, dintre care 3 bărbați și 50 de femei.

Convențional reflexe „convulsive” sunt considerate reflexele, care la lovituri în serie cu ciocănașul pe

tendonul patelar gamba reacționa la fiecare lovitură astfel rămânând suspendată în aer, la un unghi de 80° față de poziția inițială. Reflexe „semi-convulsive”, convențional, sunt considerate atunci când la lovituri în serie cu ciocănașul pe tendonul patelar, gamba la fel reacționa la fiecare lovitură, doar că amplitudinea acesteia era de 60-70° față de poziția inițială. Ambele tipuri de reflexe se deosebeau cert de reflexele majorate, la care amplitudinea gambei atinge 30-35° în raport cu poziția inițială. Reflexele considerate absente („frânate”) sunt acele reflexe care reacționează foarte slab la loviturile cu ciocănașul pe tendonul patelar, iar la aplicarea manevrei Jendrassik acestea își măresc semnificativ amplitudinea.

Criterii de includere în studiu: pacienții cooperanți, care au dat acordul de participare în studiu; pacienți cu migrenă cu vârsta cuprinsă între 18-45 de ani. **Criterii de excludere:** pacienții necooperanți, care au refuzat să participe în studiu; pacienți care urmează tratament psihotrop mai mult de 1 lună; pacienți cu patologii organice (în special diabet zaharat, disfuncție tiroidiană sau alte tulburări endocrine; patologii cardiovasculare; pulmonară și altele); pacienți cu polineuropatie, radiculopatie sau operați de hernii vertebrale; pacienți cu traume ale membrelor inferioare; pacienții cu reflexe asimetrice; pacienții care au reflexele absente, iar la aplicarea manevrei Jendrassik acestea nu își modifică amplitudinea; pacienții care fac abuz de alcool.

Metode de cercetare

1. Anamnezicul neurologic – analiza acuzelor prezentate de pacient, istoricul și evoluția bolii, modul de progresie a simptomelor și semnelor ei, precizarea comorbidităților migrenei, anamneza familială, antecedentele personale și sociale [14], atmosfera familială din perioada copilăriei și adolescenței, fiind apreciată cu punctaj de la 1 la 10 (1 – atmosferă familială foarte bună, armonie în familie; 10 – atmosferă familială negativă sau nocivă, marcată de evenimente traumatice precum: violență în familie, violență în raport cu subiectul, probleme conjugale ale părinților, divorț, dependență de alcool sau boală psihiatrică a unui / ambilor părinți, hărțuire sexuală sau abuz).

2. Examenul neurologic obiectiv – realizat în următoarea ordine: (1) nervii cranieni, (2) sensibilitatea superficială, profundă și complexă, (3) motilitatea, (4) sistemul nervos vegetativ și (5) activitatea cerebrală superioară [14]. Examenul reflexelor fiziologice a fost realizat în direcție cranio-caudală: reflexul maseter, bicipital-tendinos, tricipital-tendinos, tendinos rotulian, tendinos achilian și cutanat plantar. Pentru cercetare o atenție deosebită s-a acordat reflexului patelar, care este cel mai sensibil și cel mai

strâns conectat cu structurile cerebrale. Reflexele pot fi evocate în diferite poziții ale corpului [14], astfel a fost examinat reflexul tendinos patelar în 3 poziții: (1) pacientul culcat în decubit dorsal [14]; (2) pacientul așezat pe scaun cu picioarele sprijinite pe sol, gambele fiind flectate pe coapsă într-un unghi de 100° [14]; (3) pacientul așezat pe masă cu picioarele relaxate, lipsite de suport, gambele fiind flectate pe coapsă într-un unghi de 90°, această poziție permite evaluarea certă a gradului de mișcare / amplitudinea gambelor în urma percuției tendonului patelar.

3. Pentru evaluarea tulburărilor afective, tulburărilor de personalitate sau accentuarea trăsăturilor de personalitate, prezența sindromului algic și a sindromului disfuncțional respirator au fost utilizate următoarele chestionare: chestionarul simptomatic SCL-90; testul Beck; chestionarul nivelului de anxietate (Spilberger); PID (Personality Inventory Disorders); chestionarul Reacții Somatoforme; chestionarul Nijmegen; chestionarul Disfuncției Respiratorii.

4. Investigații paraclinice – pacienții au fost supuși unor investigații paraclinice: Imagistica prin Rezonanță Magnetică, electroencefalografia, ionograma desfășurată (pentru a exclude tulburări ale Ca, Mg și a altor ioni, care pot induce dezvoltarea unor tetanii metabolice, manifestate clinic prin hiperreflexie), analiza hormonilor tiroidieni și alți hormoni la prezența indicațiilor.

Rezultate și discuții: Lotul de studiu a inclus 98 de pacienți cu migrenă, dintre care 12 (12,2%) bărbați și 86 (87,8%) femei. Vârsta medie în grupul total este de $31,75 \pm 7,89$ ani, vârsta minimă 18 ani, vârsta maximă 45 de ani. Se constată că prevalează femeile, raportul fiind de 1:7, ceea ce corespunde cu datele literaturii, care relatează că migrena între 25 și 55 de ani este aproximativ de trei ori mai frecventă la femei decât la bărbați [20].

A fost calculat coeficientul de corelație între gradul de pronunție al reflexelor patelare și parametrii chestionarelor îndeplinite de pacienți. În fig.1 sunt prezentate corelațiile identificate, $p < 0,05$, $n = 98$, y – numărul de grade de libertate = $98-2$. Cu $y = 96$ și $\alpha = 0,05$ (α – nivelul semnificației statistice) coeficientul de corelație este semnificativ (veridic), dacă rezultatul de calcul $R_{xy} \geq 0,195$. Au fost identificate 11 corelații pozitive.

Precum sugerează și datele literaturii, femeile au un gradul de pronunție al reflexelor mai mare decât bărbații. Dimorfismul sexual al neuroanatomiei umane este bine stabilit. Deși aceste diferențe se referă în primul rând la biologia reproducerii, neuronii implicați în reflexul patelar (RP) nu fac excepție de la aceasta, corpul neuronilor motori participanți, din cornul ventral al L3-L4 sunt mai mari la bărbați decât

la femei [40]. Folosind electromiografia de suprafață a fost investigată această diferență. S-au obținut dovezi clare că neuronii motori alfa implicați în RP au o viteză de conducere prin nervii motori mai rapidă la femei decât la bărbați [40]. Aceleași rezultate au fost obținute într-o altă cercetare care confirmă că latența prelungită a RP ale bărbaților provine din neuronii motori mai mari și din timpul necesar pentru excitația lor, combinate cu viteza de conducere mai lentă, în comparație cu femeile [43].

Conform datelor din literatură, atât depresia, cât și anxietatea determină modificări structurale și funcționale ale sistemului nervos central. Potrivit rezultatelor obținute în actualul studiu, depresia și anxietatea asigură o legătură fiabilă cu gradul de pronunție al RP. Depresia a fost evidențiată ca element de nevroză prin intermediul chestionarului simptomatic SCL-90 și ca trăsătură de personalitate utilizând chestionarul PID (Personality Inventory Disorders). În ambele cazuri accentuarea acestei tulburări de dispoziție condiționează RP mai exprimate. Anxietatea a fost reliefată prin intermediul chestionarului simptomatic SCL-90, un nivel înalt de anxietate induce amplitudini majorate ale RP. Depresia a fost asociată cu supra activitatea zonelor limbice, cum ar fi amigdala, ca răspuns la stimuli negativi. Se consideră că aplicarea stimulării transcraniene directe asupra cortexului prefrontal dorsolateral (DLPFC) în depresie funcționează prin creșterea reglării prealabile a răspunsurilor limbice la stimuli negativi [16]. Neuronii piramidali ai amigdalei bazolaterale joacă un rol esențial în procesarea informațiilor emoționale. Excitabilitatea crescută a acestor neuroni ar facilita activitatea regiunilor: cortexul prefrontal, amigdala centrală, hipocamp și nucleul accumbens. Creșterea artificială a activității celulelor piramidale a amigdalei bazolaterale *in vivo* poate produce o serie de comportamente, inclusiv comportament asemănător anxietății [32]. Un studiu realizat de Balderston și colab. din necesitatea de a înțelege mecanismele neuronale care mediază simptomele anxietății, au folosit modalități imagistice complementare (Rezonanță Magnetică Funcțională și Magnetoencefalografia). Aceștia au raportat o singură regiune care contribuie cel mai evident în patogenia anxietății, este vorba despre șanțul intraparietal, care a demonstrat o activitate neuronală crescută, cât și conectivitate cu un set de regiuni importante pentru controlul atenției. Șanțul intraparietal joacă un rol cheie în orientarea atenției și poate contribui la hipervigilență - simptom comun al anxietății patologice [3].

Sindromul algic la pacienți, evidențiat în cadrul chestionarului Reacții Somatoforme, poate determina RP înalt pronunțate. Această constatare poate fi ex-

plicată de hiperexcitabilitatea creierului. Răspunsul la un atac de migrenă (prin durere, eliberarea hormonilor de stres, modificări afective) este facilitat de activitatea crescută a mediatorilor, care depășesc procesele adaptive normale [23]. În timp, acești agenți stresori ar putea duce la o stare modificată a creierului, caracterizată prin excitabilitate corticală crescută [10], modificări ale morfologiei creierului și modificări de comportament [18]. Acești factori de stres se repetă, de obicei, periodic, atât în migrena episodică, cât și în migrena cronică. Drept urmare, creierul va răspunde anormal la condițiile de mediu (psihologice sau fiziologice) [22]. La pacienții cu migrenă sunt raportate niveluri ridicate de stres, în special la cei care suferă de migrenă cronică [12]. Atât factorii stresanți endogeni (hormonii stresului), cât și exogeni (stresori fizici, precum lumina) sau cei psihologici, cu toții pot contribui la povara bolii. Traumele emoționale sau fizice (de exemplu, abuzul, în special cel din copilărie) și stresul social sau economic sunt exemple de stres psihologic. Stresorii pot fi și de origine fiziologică, precum perioada menstruală la femei [22]. În plus, migrena este comorbidă cu numeroase patologii, care sunt asociate cu stresul (anxietatea, depresia) și reprezintă un potențial factor de menținere și / sau de agravare a acesteia [1]. Toți aceștia în ansamblu determină repercusiuni importante, astfel creierul la pacienții cu migrenă este hiperexcitabil atât în timpul atacurilor migrenoase, cât și în perioada dintre acestea (faza interictală) [35]. În timpul atacurilor, răspunsul creierului la unii stimuli este anormal, de exemplu, la unii pacienți lumina, zgomotul sau mirosul puternic poate agrava durerea [22]. Hiperexcitabilitatea creierului s-ar putea datora scăderii neurotransmițătorilor inhibitori (de exemplu, acidul gama-aminobutiric) sau creșterii neurotransmițătorilor excitatori (de exemplu, glutamatul) în regiunile corticale [10].

Datele literaturii sugerează rolul posibil al sindromului disfuncțional respirator în patogeniza durerii cronice [24].

În acest studiu a fost evaluată legătura dintre sindromul disfuncțional respirator și RP. Pacienții care au obținut valori mărite în cadrul chestionarului Disfuncției Respiratorii au probabilitatea ca RP să fie majorate, aceasta fiind explicată de hiperexcitabilitatea creierului. Sindromul disfuncțional respirator este probabil cel mai bine caracterizat ca fiind multidimensional. Hiperventilația este o formă a sindromului disfuncțional respirator. Hiperventilația este definită ca respirația care depășește necesitățile metabolice, ceea ce duce la epuizarea dioxidului de carbon (hipocapnie) [11]. Hipocapnia induce apariția fenomenului Bohr, care poate fi definit ca o modifica-

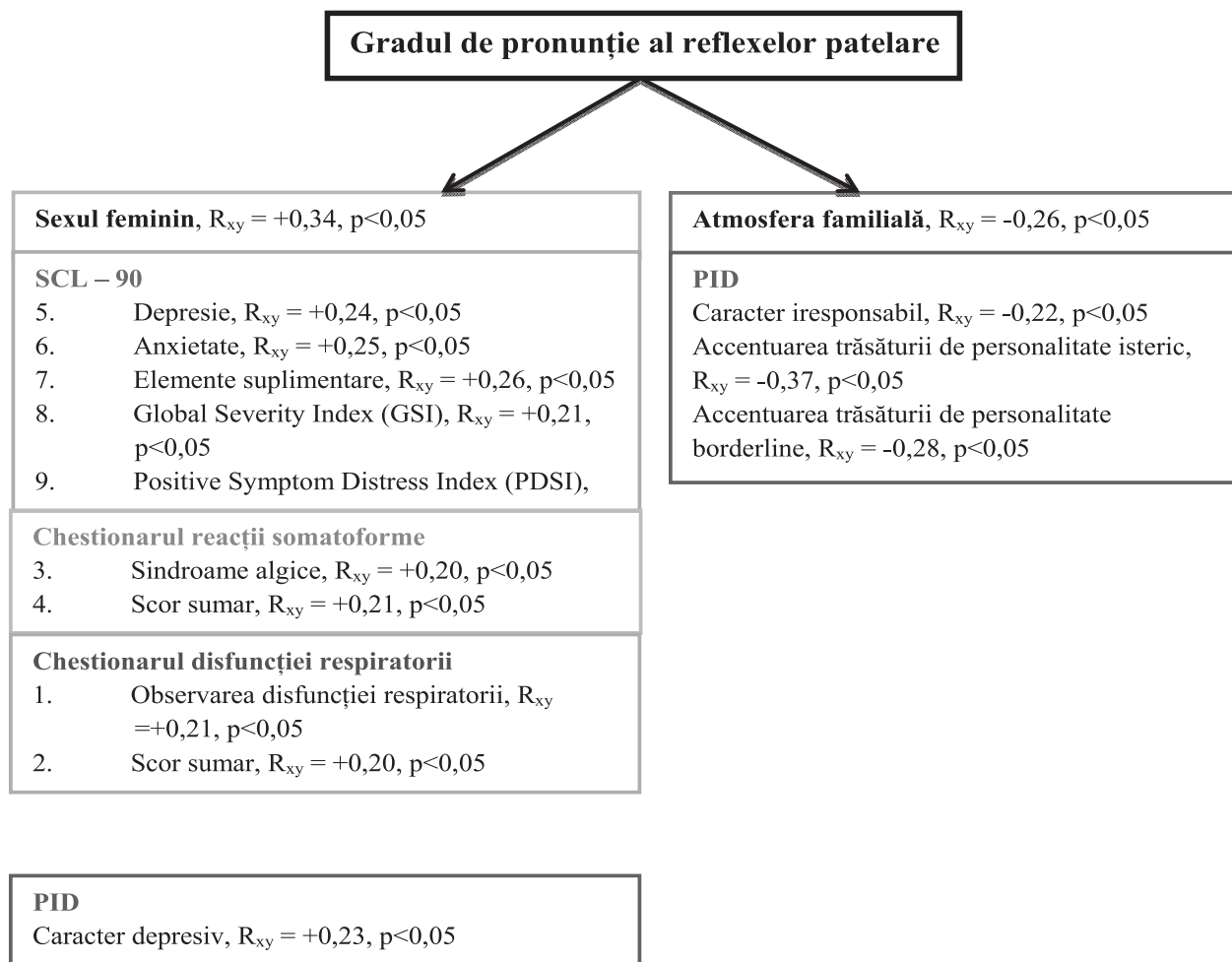


Fig. 1. Corelația dintre gradul de pronunție al reflexelor patelare și parametrii chestionarelor studiate.

re a afinității hemoglobinei. Efectul Bohr poate afecta excitabilitatea neuronală [24].

În baza analizei datelor primare au fost identificate și 4 corelații negative între gradul de pronunție al reflexelor patelare și parametrii chestionarului PID, și atmosfera familială, $p < 0,05$. Un aspect important, dar care nu a fost încă studiat în literatură este influența atmosferei familiale din perioada copilăriei și adolescenței asupra reflexelor, în special asupra RP. S-a determinat o corelație veridică negativă, ceea ce sugerează că cu cât atmosfera familială din perioada copilăriei și adolescenței a fost mai nocivă și traumatizantă pentru pacient, cu atât reflexele sunt mai diminuate, până la aproape absente, dar își măresc amplitudinea cu proba Jendrassik. Trei parametri ai testului PID la fel corelează negativ cu reflexele. Pacienții care prezintă accentuarea trăsăturilor de personalitate borderline și isterie au reflexele diminuate. Adolescența reprezintă o perioadă deosebit de vulnerabilă în care expunerea la factori stresanți poate precipita debutul tulburărilor psihice [3]. Mai multe studii au raportat în mod constant la pacienții cu tulburare de

personalitate borderline (TPB) rate mai mari de abuz sexual la copii (în special incest), abuz fizic, martor la violență domestică gravă, neglijare emoțională și fizică [38, 44].

Isteria și nevroza isterică corespund categoriilor reale de tulburări disociative și somatoforme. Tulburările disociative implică disocierea sau întreruperea în domeniile conștiinței, memoriei, identității și percepției. Tulburările somatoforme (tulburare cu simptome somatice conform DSM-5) sunt prezentate cu simptome fizice care nu au o cauză organică, dar imită boli fizice. Tulburările disociative și de conversie se dezvoltă, de obicei, ca un mijloc de a face față traumatismului copilăriei sau adultului. Simptome medicale inexplicabile pot apărea și la pacienții care au deja diagnosticată o boală neurologică (cum ar fi scleroza multiplă sau cefalee) [9]. Toate tulburările disociative și somatoforme (anterior incluse în termenul „isterie”) sunt, fără îndoială, legate de traume, abuz, neglijare sau orice fel de evenimente stresante severe [8]. Iresponsabilitatea la fel este o trăsătură de personalitate care corelează negativ cu

reflexele, pacienții cu această trăsătură de personalitate au probabilitatea ca amplitudinea reflexelor să fie scăzută. Iresponsabilitatea reprezintă un aspect al trăsăturii de personalitate caracterizat prin nerespectarea obligațiilor, angajamentelor sau a promisiunilor, lipsa de respect, nepăsare [19]. Psihopatia este o tulburare de personalitate a adulților care este strâns legată de criminalitate. Personalitatea psihopatică include: un stil interpersonal grandios-manipulator, un stil afectiv dur-insensibil și un stil comportamental impulsiv-iresponsabil [17]. Astfel, am putea considera iresponsabilitatea - o trăsătură de personalitate determinată de atmosfera familială nocivă, abuzul și stresul din perioada copilăriei și / sau adolescenței.

Ținând cont de rezultatele obținute am presupus că familia disfuncțională are un rol distructiv în creșterea și dezvoltarea unei persoane. Evenimentele traumatice, violența, abuzul induc dezvoltarea unor tulburări de personalitate [38, 44]. Astfel, obținem o legătură între atmosfera familială nocivă și accentuarea trăsăturilor de personalitate până la tulburări de personalitate, iar reflexele patelare la acești pacienți sunt frecvent diminuate.

Concluzii:

Pacienții cu migrenă care au amplitudinea reflexelor patelare majorată au o probabilitate înaltă de a avea tulburări afective (anxietate sau/și depresie) și tulburări vegetative (sindrom disfuncțional respirator). Reflexele patelare absente sau „frânate” pot fi un marker (screening) pentru identificarea pacienților cu tulburări de personalitate induse de o atmosferă familială precară în copilărie. Acest studiu a demonstrat importanța clinică a reflexelor patelare. Facilitatea evaluării lor și timpul redus de examinare permite utilizarea acestora ca diagnostic screening al comorbidităților funcționale la pacienții cu migrenă.

Bibliografie

1. Amouroux R, Rousseau-Salvador C. Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: A review of the literature. În: *Encephale*. 2008; nr. 34 pp. 504-510.
2. Ashina M, Geppetti P. Pathophysiology of Headaches: From Molecule to Man. Springer; 2015.
3. Balderston NL, Hale E, Hsiung A, et al. Threat of shock increases excitability and connectivity of the intraparietal sulcus. În: *Elife*. 2017; nr. 6 pp. 23-60.
4. Baskin SM, Smitherman TA. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. În: *Neurological Sciences*. 2009; nr. 30 (1), pp. 61-65.
5. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. În: *Journal of clinical neurology*. 2012; nr. 8 (2), pp. 89-99.
6. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. În: *Neurology*. 2008; nr. 70 (17), pp. 1525-1533.
7. Both S, Everaerd W, Laan E. Modulation of spinal reflexes by aversive and sexually appetitive stimuli. În: *Psychophysiology*. 2003; nr. 40 (2), pp. 174-183.
8. Carota A, Calabrese P. Hysteria around the world. În: *Hysteria: The Rise of an Enigma*. Vol 35. Karger Publishers; 2014:169-180.
9. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, et al. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; nr. 68 (2), pp. 207-210.
10. Chen W-T, Wang S-J, Fuh J-L, et al. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. În: *PAIN®*. 2011; nr. 152 (2), pp. 254-258.
11. Courtney R. Dysfunctional breathing: Its parameters, measurement and relevance. 2011.
12. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). În: *Cephalalgia*. 2009; nr. 29 (3_suppl), pp. 7-14.
13. Finocchi C, Villani V, Casucci G. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence. În: *Neurological Sciences*. 2010; nr. 31 (1), pp. 95-98.
14. Gavriluc M. Examenul Neurologic. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"; 2012.
15. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, et al. Neurobiology of migraine. În: *Neuroscience*. 2009; nr. 161 (2), pp. 327-341.
16. Ironside M, O'Shea J, Cowen PJ, et al. Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: implications for the treatment of depression and anxiety. În: *Biological psychiatry*. 2016; nr. 79 (10), pp. 823-830.
17. Kerr M, Van Zalk M, Stattin H. Psychopathic traits moderate peer influence on adolescent delinquency. În: *Journal of child psychology and psychiatry*. 2012; nr. 53 (8), pp. 826-835.
18. Kim JH, Suh S-I, Seol HY, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. În: *Cephalalgia*. 2008; nr. 28 (6), pp. 598-604.
19. Krueger RF, Markon KE. The role of the DSM-5 personality trait model in moving toward a quantitative and empirically based approach to classifying personality and psychopathology. În: *Annual review of clinical psychology*. 2014; nr. 10 pp. 477-501.
20. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. În: *Neurology*. 2007; nr. 68 (5), pp. 343-349.
21. Louter MA, Pijpers JA, Wardenaar KJ, et al. Symptom dimensions of affective disorders in migraine patients. În: *Journal of psychosomatic research*. 2015; nr. 79 (5), pp. 458-463.

22. Maleki N, Becerra L, Borsook D. Migraine: maladaptive brain responses to stress. În: *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012; nr. 52 pp. 102-106.
23. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. În: *Physiological reviews*. 2007; nr. 87 (3), pp. 873-904.
24. Moldovanu I, Odobescu S, Corcea G, et al. Hiperventilația ca factor patogenetic în durerea cronică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2017; nr. 57 (5), pp. 91-95.
25. Nick JM. Deep tendon reflexes: the what, why, where, and how of tapping. În: *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 2003; nr. 32 (3), pp. 297-306.
26. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, abstracts. În: *Cephalalgia*. 2018; nr. 38 (1), pp. 1-211.
27. Passmore SR, Bruno PA. Anatomically remote muscle contraction facilitates patellar tendon reflex reinforcement while mental activity does not: a within-participants experimental trial. În: *Chiropractic & manual therapies*. 2012; nr. 20 (1), pp. 29.
28. Peres MFP, Young WB, Kaup AO, et al. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. În: *Neurology*. 2001; nr. 57 (7), pp. 1326-1328.
29. Peres MFP, Zukerman E, Young WB, et al. Fatigue in chronic migraine patients. În: *Cephalalgia*. 2002; nr. 22 (9), pp. 720-724.
30. Pompili M, Di Cosimo D, Innamorati M, et al. Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. În: *The journal of headache and pain*. 2009; nr. 10 (4), pp. 283-290.
31. Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F, et al. The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. În: *General hospital psychiatry*. 2009; nr. 31 (1), pp. 14-19.
32. Rau AR, Chappell AM, Butler TR, et al. Increased basolateral amygdala pyramidal cell excitability may contribute to the anxiogenic phenotype induced by chronic early-life stress. În: *Journal of Neuroscience*. 2015; nr. 35 (26), pp. 9730-9740.
33. Ribot-Ciscar E, Rossi-Durand C, Roll J. Increased muscle spindle sensitivity to movement during reinforcement manoeuvres in relaxed human subjects. În: *The Journal of Physiology*. 2000; nr. 523 (1), pp. 271-282.
34. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. În: *Neurology*. 2003; nr. 60 (8), pp. 1366-1368.
35. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. În: *Neurological Sciences*. 2006; nr. 27 (2), pp. s77--s81.
36. Sechenov IM, Sherrington CS. The return of the reflex. În: *A History of the Brain: From Stone Age Surgery to Modern Neuroscience*. 2014.
37. Shibasaki H, Hallett M. The Neurological Examination: Scientific Basis for Clinical Diagnosis. Oxford University Press; 2016.
38. Spitzer C, Effler K, Freyberger HJ. Posttraumatic stress disorder, dissociation and self-destructive behavior in borderline patients. În: *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. 2000; nr. 46 (3), pp. 273-285.
39. Tham LK, Osman NAA, Abas WABW, et al. Motion analysis of normal patellar tendon reflex. În: *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013; nr. 40 (6), pp. 836-841.
40. Tindell G, Smith PA. Females recruit faster alpha motor neurons than males during the patellar stretch reflex: evidence for neurophysiological sexual dimorphism. În: *bioRxiv*. 2017pp. 202-226.
41. De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. În: *Nature Reviews Neurology*. 2014; nr. 10 (3), pp. 144.
42. Travis LE, Herren RY. The relation of electrical changes in the brain to reflex activity. În: *Journal of Comparative Psychology*. 1931; nr. 12 (1), pp. 23.
43. Vickery HSF, Smith PA. Surface electromyography reveals males have a slower patellar reflex than females. În: *Journal of electromyography and kinesiology*. 2012; nr. 22 (6), pp. 990-996.
44. Zanarini MC, Ruser TF, Frankenburg FR, et al. Risk factors associated with the dissociative experiences of borderline patients. În: *The Journal of nervous and mental disease*. 2000; nr. 188 (1), pp. 26-30.
45. Zehr EP, Stein RB. Interaction of the Jendrassik maneuver with segmental presynaptic inhibition. În: *Experimental brain research*. 1999; nr. 124 (4), pp. 474-480.

UTILIZAREA BIOMARKERIOR MOLECULARI ȘI CELULARI ÎN EPILEPSIE (Reviul literaturii)

^{1,2}Cornelia CALCÎI - conf. univ., dr. șt. med.,

^{1,2}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med.,

^{1,4}Ludmila FEGHIU - doctorand, medic neuropediatru,

¹Nadejda LUPUȘOR - doctorand, medic neuropediatru,

⁵Maria MOLDOVANU - medic imagist

^{1,3}Mariana SPRINCEAN - conf. univ., dr. șt. psihologice,

¹Nineli REVENCO - dr. hab. șt. med., prof. univ., șef departament pediatrie

¹Departamentul Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul Neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴Centrul Național de Epileptologie

⁵Centrul de Diagnostic German

tel. mob.: +373-696-143-33, e-mail: cornelia.calcii@usmf.md

Rezumat

Biomarkerii periferici au numeroase utilizări în tratamentul, prognosticarea și farmacovigilența epilepsiei. Până în prezent, niciun biomarker periferic nu a demonstrat o eficacitate dovedită, deși sunt cercetate mai multe opțiuni. În acest articol dorim să analizăm principalele domenii în care biomarkerii periferici își pot prezenta utilitatea, inclusiv participarea în procesele de inflamație, disfuncția barierei hemato-encefalice, modificări ale metabolismului, hormonilor și factorilor de creștere.

Cuvinte-cheie: biomarkeri, epilepsie

Summary. Use of molecular and cellular biomarkerior in epilepsy

Peripheral biomarkers have numerous uses in the treatment, prognosis and pharmacovigilance of epilepsy. Unfortunately, no peripheral biomarker has demonstrated proven efficacy, although several options are being investigated. In this article we want to analyze the main areas in which peripheral biomarkers can present their usefulness, including participation in the processes of inflammation, dysfunction of the blood-brain barrier, changes in metabolism, hormones and growth factors.

Key-words: biomarkers, epilepsy

Резюме. Использование молекулярных и клеточных биомаркеров при эпилепсии

Периферические биомаркеры имеют много потенциальных применений для лечения, прогнозирования и фармакологического исследования при эпилепсии. Согласно исследованиям, ни один периферический биомаркер не продемонстрировал доказанной эффективности, хотя в настоящее время исследуется несколько кандидатов. В этой статье мы обсудим основные области применения, включая воспаление, дисфункцию гематоэнцефалического барьера, окислительно-восстановительные изменения, метаболизм, гормоны и факторы роста.

Ключевые слова: биомаркеры, эпилепсия.

Introducere

Epilepsia afectează aproximativ 50 de milioane de persoane din întreaga lume. O treime dintre acestea prezintă o farmacorezistență către remediile antiepileptice [3, 7, 26]. În prezent nu sunt stabiliți biomarkerii esențiali pentru prognozarea farmacorezistenței. Ca biomarkeri sunt definite „modificările celulare, biochimice sau moleculare, care pot fi măsurate în medii biologice, cum ar fi țesuturile umane, celule sau fluide” [16, 17]. Mai recent, un grup de lucru al *National Institutes of Health (NIH)* din SUA a extins această definiție la „o caracteristică care poate fi măsurată obiectiv și care este un indicator al proceselor biologice normale și patologice sau al răspunsului

farmacologic la intervenția terapeutică aplicată” [18]. În cazul epilepsiei, spectrul biomarkerilor variază de la markeri neuroimagingici și electrofiziologici până la markeri moleculari și celulari, determinați în fluidele și țesuturile periferice.

În acest articol va fi analizată o revistă a literaturii ce ține de biomarkerii solubili, determinați în sânge și lichidul cefalorahidian (LCR). Aceștia pot avea multiple potențiale utilizări precum capacitatea de a prezice dezvoltarea epilepsiei în urma unei injurii cerebrale și/sau după o primă convulsie, progresia maladiei și severitatea acesteia și posibilitatea dezvoltării farmacoresistenței către drogurile antiepileptice (DAE) [16]. Astfel au fost analizate 34 surse

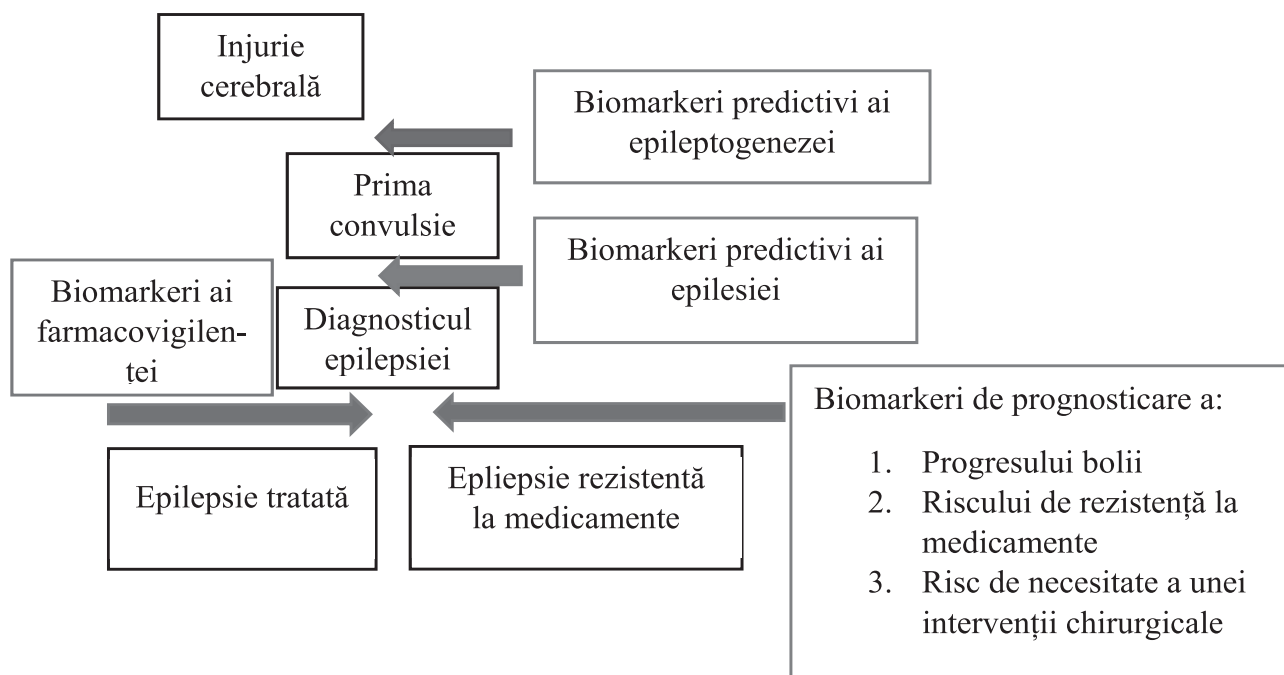


Figura 1. Posibilitățile de acoperire a biomarkerilor: predicția, prognosticarea și farmacovigilența [8].

bibliografice în care au fost expuse datele ce țin de importanța biomarkerilor în epilepsie.

Este cunoscut că, biomarkerii epileptogenezei sunt costisitori și dificil de cercetat. Chiar și după afecțiuni cerebrale severe, în prezența unui potențial risc epileptogen, cum ar fi traumatismul cranian sever, proporția persoanelor care dezvoltă epilepsie nu este mare. Mai mult decât atât, acest proces poate dura zeci de ani. O situație ideală ar fi identificarea biomarkerilor specifici întregului proces epileptogen, în imediata apropiere a injuriei neuronale, cu posibilitatea de predicție a riscului de dezvoltare a acceselor, a epilepsiei și a rezistenței la tratament [20, 24].

Biomarkerii moleculari și celulari ar trebui în mod ideal să fie prezenți într-un compartiment accesibil, cum ar fi sângele, țesuturile, LCR, sputa sau urina (figura 1).

Inflamația. Studiile experimentale recente au relevat faptul ca inflamația poate precipita convulsiile și susține activitatea convulsivă [1, 5, 6]. În plus, aceasta poate influența descărcarea epileptică prin modificări ale homeostazei glutamatului și a ionilor implicați în procesul epileptogen. În consecință, markerii biologici ai inflamației reprezintă o cale de identificare a pacienților la care inflamația joacă un rol cheie în epileptogeneză și/sau menținerea excitabilității neuronale [1, 5]. Mai mult, medicamentele imunomodulatoare, inclusiv steroizii și imunoglobulinele intravenoase, s-au dovedit a avea efecte strategic terapeutice de succes la unii copii cu encefalopatii epileptice, care deseori sunt rezistente la medicamentele convenționale antiepileptice (AED).

Inflamația țesuturilor poate fi implicată nu numai în generarea convulsiilor, ci și în dezvoltarea fenotipului de rezistență medicamentoasă. În mod surprinzător, chiar și copiii cu convulsii focale, convulsiile care nu sunt considerate în mod tradițional ca fiind de natură inflamatorie, au un răspuns pozitiv la steroizi. Țintirea procesului inflamator poate prezenta o strategie terapeutică nouă în tratamentul epilepsiei, iar biomarkerii circulanți capabili să demonstreze răspunsul la tratament au o valoare crescută [6, 13].

În mai multe studii, s-a demonstrat că persoanele cu epilepsie focală farmacorezistentă prezintă un dezechilibru în raportul antagoniștilor receptorilor interleukinei-1 β / interleukinei-1 (IL-1 β / IL-1Ra). IL-1 β este recunoscut drept un mediator al inflamației creierului. La rozătoare, blocarea farmacologică a biosintezei IL-1 β reduce semnificativ riscul de dezvoltare a convulsiilor. Acest „profil de citokine pro-inflamatorii” în sângele periferic, constituit din niveluri crescute ale IL-6, cu un raport scăzut al IL-1 β / IL-1Ra, poate fi întâlnit în rândul pacienților la care inflamația persistentă și nesoluționată, duce la dezvoltarea unei neuromodulări asociate cu modificări ale excitabilității neuronale. La fel, concentrația mai ridicată a IL-1 β în ser și în LCR a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a epilepsiei după leziunile cerebrale [21, 22].

Grupul cu mobilitate ridicată box-1 (*High-mobility group box-1*, HMGB1) este unul dintre cei mai cunoscuți mediatori ai neuroinflamării evocate de leziunile epileptogene, fapt dovedit în modelele clinice de epilepsie [2]. Acesta este eliberat activ de celulele

imune în timpul infecției sau inflamației aseptice induse de leziuni. Moartea celulară duce la eliberarea pasivă a HMGB1. Modelele experimentale de epilepsie sugerează că forma disulfurică acetalată a HMGB1 este responsabilă de apariția inflamației în epilepsie. Un studiu pilot la pacienții cu epilepsie focală rezistentă, sugerează că izoformele HMGB1 pot fi considerați biomarkeri candidați în stratificarea epilepsiei [23]. Cu toate acestea, HMGB1 nu este specific numai pentru epilepsie și, de fapt, ar fi un biomarker sensibil și specific pentru mai multe afecțiuni, inclusiv patologii autoimune și malignități.

Inhibiția farmacologică a HMGB1 a avut succes în numeroase modele experimentale de boală [25]. Intervențiile utilizate au inclus inhibiția directă folosind anticorpi policlonali și monoclonali, inhibitori competitivi ai HMGB1 A-Box, metode de sechestrare și degradare a HMGB1. Deoarece HMGB1 nu are specificitate cerebrală, nu este clar dacă modificările periferice sau cele din sistemului nervos central (SNC) sunt responsabile de convulsii sau de efectele terapeutice descrise anterior.

Bariera hematoencefalică

Disfuncția barierei hematoencefalice în urma convulsiilor prelungite pe modele animale a fost recunoscută încă din anii 1950. Edemul vasogen, cauzat de modificările neurovasculare, a fost descris pentru prima dată de Klatzo și colegii săi. În unele cazuri, disfuncția barierei hematoencefalice poate cauza convulsii, în timp ce disfuncția creată artificial prin alte mijloace, duce la o epileptogeneză întârziată [4, 8]. Dereglarea funcției barierei hematoencefalice din cauza unei crize hipertensive în eclampsie și în cadrul encefalopatiei hipertensive, poate implica modificarea concentrațiilor serice ale magneziului. Vătămarea barierei hematoencefalice în studiile experimentale a provocat apariția întârziată a convulsiilor [10, 11]. Dereglarea funcției barierei hematoencefalice este frecvent întâlnită în diferite afecțiuni neurologice, cum ar fi encefalita, meningita, accidentele vasculare cerebrale, boala Alzheimer și alte afecțiuni ale SNC. Nu există nici-un dubiu că disfuncția cerebrovasculară condiționează sau susține convulsiile. Rolul afectării cerebrovasculare în diverse tulburări ale SNC, inclusiv epilepsia, a fost în trecut acceptat din punct de vedere clinic, însă, doar recent, a fost testat ca mecanism important, ce stă la baza epileptogenezei. Restabilirea integrității cerebrovasculare este importantă și a fost, de asemenea, propusă ca fiind o abordare complementară prin administrarea DAE tradiționale [14, 15]. În cazul epilepsiei umane, datele studiilor sunt foarte sugestive, pentru a concluziona că în regiunile focale din care își au originea convulsiile se

determină o pierdere a permeabilității selective a barierei hematoencefalice.

În plus, datele din mai multe studii susțin ideea că bariera hematoencefalică la pacienții cu epilepsie prezintă o varietate de modificări moleculare care sunt într-un fel sau altul implicate în boala epileptică [4, 8, 10]. Având în vedere importanța barierei hematoencefalice pentru tulburările convulsive și epilepsie, nu este surprinzător faptul că biomarkerii din acest domeniu fiziopatologic sunt extrem de examinați, totodată, necesită cercetări ulterioare. În general, există trei abordări pentru determinarea integrității barierei hematoencefalice în epilepsie. Acestea nu diferă de aspectele utilizate anterior pentru măsurarea integrității cerebrovasculare în alte maladii neurologice [19]. Din punct de vedere istoric, raportul dintre albumina serică și albumina din LCR a fost prima abordare utilizată. Se cunoaște că, bariera vasculară protejează creierul de substanțele nocive din sânge, furnizând în același timp nutrienții necesari creierului pentru funcționarea corectă și reglementarea strictă a traficului de celule și molecule din sânge în creier. De asemenea, bariera vasculară separă macromolecule impermeabile (>~500 Da) în sânge și creier. Astfel, atunci când bariera hematoencefalică este intactă, albumina, fiind de 10 ori mai concentrată în sânge, va avea un raport constant față de concentrația în LCR [10]. Un principiu similar, dar aplicat în alt mod, ar fi imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) cu aplicarea substanței de contrast. În acest caz „raportul” dintre parenchimul cerebral și sânge este măsurat topografic, iar distribuția substanței injectate în sânge este vizualizată în creier. Absența extravazării indică o barieră hematoencefalică intactă. Astfel, creierul produce proteine specifice care sunt izolate în SNC în condițiile barierei hematoencefalice intacte. În timpul deschiderii barierei hematoencefalice, proteinele, care în mod normal sunt prezente în concentrații mari în SNC, sunt libere să difuzeze în sânge după gradientul lor de concentrație. Proteina, fiind un marker periferic ideal cu semnificație clinică, ar trebui să fie: (1) o proteină (sau moleculă) prezentă în concentrații mici sau nedetectabile în serul subiecților sănătoși; (2) prezentă în creier și LCR, fiind într-o concentrație mai mare în parenchimul cerebral decât în plasmă; (3) disponibilă pentru extravazare în cazul afectării barierei hematoencefalice; și, (4) în continuare eliberată de celulele creierului ca răspuns la leziunile creierului (de exemplu, în timpul gliozei reactive). Mai multe proteine, inclusiv S100B, enolaza specifică neuronală (NSE) și proteina fibrilară glială (GFAP) au fost evaluate pentru funcțiile sale, iar proteina S100B include toate caracteristicile menționate mai sus. Tehnicile de imagistică disponibile pentru cercetarea clinică

nu au o rezoluție înaltă necesară pentru a „vizualiza” această structură, deși agenții de contrast care au fost utilizați măsoară integritatea barierei hematoencefale. Evaluarea funcțională a statutului barierei hematoencefalice prin calcularea coeficientului de albumină (QA) din ser și LCR și RMN cu contrast sunt pe scară largă acceptate ca fiind standardele de aur pentru determinarea integrității barierei hematoencefalice. O lucrare recentă a arătat că nivelul seric al proteinei S100B corelează cu QA, permițând astfel măsurarea proteinei din LCR în mod indirect și fără efectuarea puncției lombare [11, 14].

Este relevant faptul că, proteina S100B serică este cel mai studiat marker, care poate fi implicat în mecanismele epileptogenezei întârziate după leziunile cerebrale traumatice. Injuriile cerebrale, în general, sunt asociate cu o pierdere rapidă a integrității barierei hematoencefalice urmată de dezvoltarea afecțiunilor cerebrale. Astfel, proteina S100B a apărut ca un biomarker periferic indicator al permeabilității barierei hematoencefalice. Creșterea nivelurilor serice ale S100B reflectă prezența unei bariere deteriorate și poate prezice consecințele pe termen lung după o patologie cerebrală. Evenimentele intracraniene sunt asociate cu un risc crescut de crize convulsive, astfel, este posibil că, proteina S100B se va dovedi, de asemenea, a avea o utilitate în detectarea persoanelor cu risc crescut pentru convulsii. Două meta-analize independente pentru S100B în afecțiunile traumatice cerebrale au concluzionat că nivelurile normale de S100B prezic cu precizie rezultatele unui examen neuroimagic normal și că eșantionarea S100B în decurs de 3 ore de la vătămare ar trebui luată în considerare atunci când nu există deficit neurologic focal sau leziuni extracerebrale semnificative [9, 12]. Prin urmare, există o oportunitate de a efectua un test cu un nivel predictiv ridicat, astfel încât multe scannări inutile să poată fi evitate și separate, un test cu o valoare predictivă pentru a diagnostica complicațiile după traumatismele cerebrale.

Concluzii

Epilepsia este reprezentată de o arie de cercetări a biomarkerilor specifici, ce au o mare importanță clinică, fiind necesari în prognozarea maladiei, riscul de dezvoltare a sechelelor neurologice și a farmacorezistenței către remediile antiepileptice. Astfel identificarea acestora ar putea avea un impact semnificativ asupra cursului clinic al bolii. Trebuie recunoscut faptul că mulți dintre biomarkerii discutați în această revizuire sunt implicați și în alte patologii, inclusiv boli non-neurologice. Vor fi necesare cercetări prospective pentru identificarea individuală sau a grupurilor de biomarkeri specifici care ar diferenția epilepsiile de

alte boli. Noile strategii terapeutice ar trebui să implice integrarea informațiilor clinice, inclusiv electroencefalografia și examenele neuroimagingice, cu noii biomarkerii moleculari și celulari.

Identificarea biomarkerilor inflamației aberante ar putea stratifica pacienții, pentru determinarea persoanelor, la care inflamația contribuie la menținerea stării epileptice. Accentuarea rolului pe care îl joacă inflamația în epilepsie poate stimula strategii de stopare a progresiei fenotipului rezistent la medicamente.

Markerii integrității barierei hematoencefalice sunt instrumente utile pentru determinarea sechelelor într-o varietate de boli neurologice sau evenimente acute (accidente vasculare cerebrale, traumatisme). În prezent se studiază rolul acestor markeri în prognosticul și diagnosticul tulburărilor convulsive, necătând la faptul că din alt punct de vedere, acești markeri deja au demonstrat că bariera hematoencefalică este lezată în momentul acceselor convulsive și că perturbarea integrității acestei bariere este epileptogenă. Mai mult decât atât, atunci când bariera hematoencefalică este deteriorată, permițând albuminei să intre în spațiul interstițial, acest fapt poate afecta eficacitatea unor medicamente și, prin urmare, markerii integrității barierei pot fi utili în luarea deciziilor terapeutice.

Instrumentele mai bune pentru a prezice debutul epilepsiei ar putea duce la dezvoltarea noilor strategii terapeutice pentru prevenirea dezvoltării epilepsiei, potențial sub formă de intervenție imunomodulatorie. În plus, predicția timpurie a rezistenței la medicamente ar însemna că pacienții ar putea fi evaluați pentru chirurgia epilepsiei la un stadiu precoce, evitându-se astfel administrarea mai multor DAE, cu efecte secundare asociate, care sunt în mod inevitabil sortite eșecului.

Bibliografie

1. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Ann. Rev. Immunol.* 2011; 29:139–162.
2. Balosso S, Liu J, Bianchi ME et al. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-Methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 21(12):1726–40.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676–685.
4. Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *JNeurotrauma* 2009; 26:1497–1507.
5. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL-1beta associations with posttraumatic epilepsy development:

- a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014; 55:1109–1119.
6. de Vries HE, Kooij G, Frenkel D et al. Inflammatory events at blood-brain barrier in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders: implications for clinical disease. *Epilepsia*. 2012; 53 (Suppl.6):45–52.
7. Engel J Jr; International League Against Epilepsy. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796–803.
8. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav* 2015; 49:13–16.
9. Heidari K, Vafaee A, Rastekenari AM et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury Systematic review and meta-analysis. *Brain Inj* 2015; 11:1–12.
10. Hoffmann A, Bredno J, Wendland MF et al. Validation of in vivo magnetic resonance imaging blood-brain barrier permeability measurements by comparison with gold standard histology. *Stroke* 2011; 42:2054–2060.
11. Janigro D. Are you in or out? Leukocyte, ion and neurotransmitter permeability across the epileptic blood-brain barrier. *Epilepsia* 2012; 53 (Suppl.1):26–34.
12. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G et al. Serum S-100 beta possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940:102–104.
13. Lehtimäki KA, Liimatainen S, Peltola J et al. The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 95:184–187.
14. Marchi N, Granata T, Ghosh C et al. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53:1877–1886.
15. Marchi N, Angelov L, Masaryk T et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia* 2007; 48:732–742.
16. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V et al. Peripheral markers of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 2004; 342:1–12.
17. Mao LY, Ding J, Peng WF et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia* 2013; 54:e142–e145.
18. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Toll-like receptor 4 and high mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010; 16:413–419.
19. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma* 2010; 27:1529–1540.
20. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma* 2010; 27:1529–1540.
21. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Interleukin-1beta biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 304–315.
22. Maroso M, Balosso S, Ravizza T et al. Interleukin-1beta biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 304–315.
23. Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 347–357.
24. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:1761–1774.
25. Pilzweiger C, Holdenrieder S. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5:219–253.
26. Pitkanen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. *Neurology* 2002; 59: S27–S33.
29. Tanuma N, Miyata R, Nakajima K et al. Changes in cerebrospinal fluid biomarkers in human herpesvirus-6-associated acute encephalopathy/febrile seizures. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:564091.
30. Unden L, Calcagnile O, Unden J, et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med* 2015; 13: 292.
31. Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:31–40.
32. Wathen C, Janigro D. IL-1beta associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia* 2014; 55:1313.
33. Yang H, Lundback P, Ottosson L, et al. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1). *Mol Med* 2012; 18: 250–259.
34. Zurolo E, Iyer A, Maroso M, et al. Activation of Toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development. *Brain* 2011; 134:1015–1032.

ASPECTELE MEDICALE ŞI LEGALE ALE CĂDERILOR PACIENŢILOR ÎN STAŢIONAR

¹Serghei PISARENCO - dr. hab. şt. med., şef laborator,

²Constantin PISARENCO - dr. în drept,

¹Constantin MARTÎNIUC - dr. hab. şt. med., conf. cerc.,

¹Mihaela MANEA - ftiziopneumolog, master m.s.p., şef structură,

¹Olga CRASNOVA - ftiziopneumolog, şef secţie,

¹Liubovi NEPOLIUC - ftiziopneumolog, şef secţie,

¹Victoria NICOLAEV - ftiziopneumolog.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău

²Universitatea Libera Internaţională din Moldova”, Chişinău

e-mail: pisarenco.serghei@gmail.com

Rezumat

Scopul. Evidenţierea aspectelor medicale şi legale ale cazurilor de cădere a bolnavilor de tuberculoză într-o secţie specializată.

Materiale şi metode. În studiu au fost incluşi 92 pacienţi cu TB-MDR/XDR.

Rezultate. Dereglările de statică şi mers, de asemenea şi căderile aferente lor, au fost observate la 14,1% dintre pacienţi; la pacienţii vârstnici s-a observat o pondere mai mare cu 2,9% faţă de pacienţii mai tineri. Reacţiile adverse nedorite ale tuberculostaticelelor s-au observat la 23,9%, ce au agravat dereglările fizice, senzoriale, cognitive la aceşti pacienţi cu creşterea riscului de cădere. Pentru a reduce riscul căderilor, a fost implementată o serie de măsuri pentru sporirea siguranţei pacienţilor.

Concluzii. Pacienţii cu tuberculoză posedă factori de risc considerabili pentru cădere, evaluarea cărora permite de a întreprinde măsuri de prevenire a căderilor în staţionar şi asociate lor traumele medicale şi riscurile legale.

Cuvinte-cheie: siguranţa pacientului, spital de tuberculoză, risc de cădere, aspecte medico-legale.

Summary. Medical and legal aspects of falling patients in the hospital

Purpose. To highlight the medico-legal aspects of falls of tuberculosis patients in an anti-tuberculosis hospital.

Materials and methods. The study included 92 patients with MDR/XDR-TB.

Results. Disorders of balance and falls were noted in 14.1% of patients; the elderly are 2.9 times more likely to fall than the younger. Unwanted side effects of tuberculostatics were noted in 23.9%, they aggravated physical, sensory, cognitive impairments of patients, increased the risk of falling. To reduce the risk of falling, a set of measures was taken to increase the safety of patients.

Conclusions. Patients with tuberculosis have significant risk factors for falling, the assessment of which allows taking measures to prevent falls in the hospital and the associated medical (injury) and legal risks.

Key-words: patient safety, tuberculosis hospital, risk of falling, medical and legal aspects.

Резюме. Медицинские и правовые аспекты падений больных в стационаре

Цель. Осветить медико-правовые аспекты падений больных туберкулезом в противотуберкулезном стационаре.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 больных ТБ- МЛУ/ШЛУ.

Результаты. Нарушения равновесия, ходьбы и связанные с ними падения отмечены у 14,1% больных; у пожилых в 2,9 раза чаще, чем у более молодых. Нежелательные побочные эффекты туберкулостатиков отмечены в 23,9%, они усугубляли физические, сенсорные, когнитивные нарушения у больных, увеличивали риск их падения. Для снижения риска падения предпринимали комплекс мер, повышающих безопасность больных.

Выводы. Больные туберкулезом обладают значимыми факторами риска падения, оценка которых позволяет предпринять меры, предупреждающие падения в стационаре и связанные с ними медицинские (травмы) и правовые риски.

Ключевые слова: безопасность больных, туберкулезный стационар, риск падения, медицинские и правовые аспекты.

Introducere.

Siguranţa pacientului este un principiu fundamental al îngrijirii medicale. Fiecărei etape în procesul de acordare ajutorului medical, inclusiv şi antituberculos în perioada spitalicească, îi este caracteristic o anumită

nesiguranţă. În ţările înalt dezvoltate se estimează că unul din zece pacienţi este lezat pe parcursul acordării ajutorului medical spitalicesc [18].

Potrivit experţilor, 33% dintre persoanele în vârstă de 65 de ani şi mai mult au în anamneză cazuri

de căderi, dintre care 50% au căzut mai mult de o singură dată pe an [19]. Frecvența căderilor variază în funcție de condițiile de trai a persoanei vârstnice și constituie de la 0,3-1,6 persoană-an în caz de aflare la domiciliu, până la 1-4 pat/an la cei internați [11].

Căderile sunt a doua cauză principală de deces în lume din cauza accidentelor și traumelor neintenționate. Se estimează că 80% din decese cauzate de căderi au loc în țările slab și medii dezvoltate [9].

Pentru îmbunătățirea siguranței pacienților este necesar de eforturi complexe pentru a asigura în același timp controlul infecțiilor, utilizarea sigură a medicamentelor și a utilajului medical, siguranța în practica clinică și condiții sigure în îngrijirea medicală [9, 10].

Conform statisticii, la moment organizațiile medicale cel mai bine respectă siguranța în transfuziile de sânge și a componentelor acestuia - în 76,3% din cazuri; cel mai puțin se respectă siguranța epidemiologică (23,8%) și identificarea pacientului (29%). Mediul sigur și îngrijirea pacienților, îndreptate în același timp în prevenirea căderilor pacienților, se respectă în 52,2% [23].

Scopul. Evidențierea aspectelor medicale și legale ale căderilor pacienților cu tuberculoză într-o secție specializată.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 92 pacienți cu tuberculoză multidrorezistentă și extinsă (TB-MDR/XDR).

Termenul de cădere reprezintă o situație în urma căreia o persoană, din neatenție, se află în decubit dorsal pe pământ, podea sau o suprafață inferioară [10], cu excepția cazurilor provocate de o lovitură, lipotimie, paralizie sau criză epileptică convulsivă [9]. Tulburările de statică și mers au fost subînțelese ca o afectare temporară sau permanentă a coordonării.

Pentru identificarea pacienților cu o probabilitate ridicată de cădere din cauza prezenței factorilor de risc biologic și comportamental, pe lângă vârstă, au fost utilizate și criteriile Scalei de cădere Morse: istoric de căderi, boli concomitente, funcția de mers, prezența unui dispozitiv tehnic auxiliar pentru mișcare, terapie intravenoasă, evaluarea propriilor capacități și limitări a pacientului [14].

Evaluarea riscului de cădere a fost efectuată la internare și repetat în timpul aflării în staționar.

Rezultate și discuții. În rândul pacienților 13% au fost persoanele în vârstă de 60 de ani și mai mult.

La acești pacienți riscul crescut de cădere este asociat cu o scădere a forței musculare din cauza vârstei, ca rezultat scăderii rezistenței musculare și, ca urmare, a creșterii slăbiciunii musculare [25, 28].

Conform anamneșticului pacienților incluși în studiu, tulburările de mers, echilibru și/sau mobilitate

cu căderi aferente în ultimul an, au fost observate la 14,1% pacienți; la vârstnici fiind de 2,9 ori mai frecvente decât la tineri. Aceasta confirmă faptul că istoricul căderilor anterioare, alunecărilor și frica asociată căderilor este un indicator convingător al riscului, caracteristic pacienților din toate instituțiile medicale și în special pentru vârstnici [1-4, 8, 20, 21].

Boli cronice concomitente au avut 42,4% dintre pacienți, inclusiv 66,7% vârstnici. Lista comorbidițiilor a fost dominată de alcoolism (23,0%), boli ale tractului gastrointestinal (18,8%) și boli ale sistemului respirator (16,8%). Afecțiunile hepatice (8,9%), bolile cardiovasculare (8,9%), renale (4,0%), diabetul zaharat (4,0%), au fost mai puțin frecvente.

La toți pacienții diagnosticați cu TB-MDR/XDR conform protocolului clinic [17] s-a indicat și s-a efectuat tratament antituberculos pe termen lung cu o combinație de cel puțin patru preparate antituberculoase.

Este cunoscut faptul că preparatele antituberculoase prezintă un risc de reacții adverse nedorite: amikacina și kanamicina provoacă tulburări vestibulo-cochleare; linezolid, cicloserina, amikacina și kanamicina - neuropatii; fluorochinolone (levofloxacină, moxifloxacină) și cicloserina - depresie; excitare psihoemotivă; linezolid și clofazimină - deficiență vizuală; pirazinamida și fluorochinolone (levofloxacină, moxifloxacină) - artralgie; linezolid - mialgie; fluoroquinolonele (levofloxacină, moxifloxacină), bedaquilina și clofazimină - prelungirea intervalului QT. Aceste efecte au fost observate la 23,9% dintre pacienți, mai frecvent la vârstnici.

La pacienții cu patologii asociate, reacțiile adverse la medicamente au fost combinate și/sau intensificate prin efectele farmacologice ale comedicației (tranchilizante, H₂ - blocante ale receptorilor histaminici, anticolinergice, medicamente hipotensive etc.), care au agravat deficiențele fizice, senzoriale și cognitive la pacienți, crescând riscul căderii acestora.

În acest sens, remarcăm faptul că o serie de autori indică că polipragmazia reprezintă un factor de risc pentru cădere [1, 2, 4, 22], al cărui nivel crește semnificativ atunci când sunt prescrise simultan mai mult de patru preparate diferite, indiferent de tipul lor [4, 7, 20].

Din punct de vedere al siguranței, instituțiile medicale de orice profil reprezintă un risc crescut pentru sănătatea pacienților [26]. Potrivit Joint Commision, căderile cu consecințe grave reprezintă aproximativ 5% din toate situațiile neprevăzute din instituțiile medicale [15]. Cel mai frecvent căderile apar în secțiile de tratament (52-82% din totalul căderilor): dintre ele 37-50% - în saloane (mai des când pacientul merge la WC), 8-25% - în baie sau duș, 6-74% - pe

scări sau pe hol, în 8-16% din cazuri, pacienții cad de pe scaun [24].

Pentru a preveni căderile pacienților în spital, au fost luate o serie de măsuri, inclusiv lucru cu pacienții (conversații motivaționale, observare activă, însoțire a pacienților cu mobilitate limitată etc.), cu personalul (instrucțiuni de profilaxie a căderilor etc.) și amenajarea spitalului (iluminarea saloanelor și holului, marcarea treptelor scărilor, amplasarea semnelor de siguranță etc.) [10, 16]. Ca urmare, aceste măsuri au contribuit la prevenirea căderilor în staționar și a riscurilor medicale (traume) și legale [pretenții, reclamații, plângeri în instanța de judecată de la pacienți sau a reprezentanților lor legali în legătură cu încălcarea din cauza neglijenței a regulilor și (sau) metodelor de acordare a asistenței medicale] asociate.

În acest sens marcăm asupra faptului că personalul medical care nu a dat dovadă de îndeplinirea a instrucțiunilor și a metodelor de acordare a asistenței medicale, poartă răspundere pentru vătămările aduse pacienților din urma căderilor acestora.

În această ordine de idei, conform art. 213 din Codul penal [6], pentru încălcarea din neglijență a regulilor și metodelor de acordare a asistenței medicale, legiuitorul stabilește pedeapsa cu închisoare de pînă la 3 ani cu (sau fără) privarea de dreptul de a ocupa anumite funcții sau de a exercita o anumită activitate pe un termen de la 2 la 5 ani.

Tot aici menționăm asupra faptului că, pacientului are dreptul să se adreseze cu o cerere de chemare în judecată fie în privința lucrătorului medical, fie în privința a instituției medicale cu privire la repararea pagubei materiale și morale care i-au fost pricinuite.

Conform prevederilor art. 2028 din Codul civil [5], în caz de vătămare a integrității corporale sau de altă vătămare a sănătății, autorul prejudiciului are obligația să compenseze persoanei vătămate salariul sau venitul ratat din cauza pierderii sau reducerii capacității de muncă, precum și cheltuielile suportate în legătură cu vătămarea sănătății.

În conformitate cu prevederile art. 2037 din Codul civil, mărimea despăgubirii pentru prejudiciu moral se determină de către instanța de judecată în funcție de caracterul și gravitatea prejudiciului moral cauzat persoanei vătămate, de gradul de vinovăție a autorului prejudiciului, dacă vinovăția este o condiție a răspunderii, și de măsura în care această despăgubire poate aduce satisfacție echitabilă persoanei vătămate.

Conform prevederilor art. 17 din Legea cu privire la ocrotirea sănătății [12], locuitorii republicii au dreptul la asigurarea sănătății, fără deosebire de naționalitate, rasă, sex, apartenență socială și religie. Acest drept este asigurat prin păstrarea fondului genetic al țării, prin crearea de condiții de viață și mun-

că, prin garantarea unei asistențe medicale calificate, acordate în conformitate cu exigențele medicinei moderne, precum și prin apărarea juridică a dreptului la ocrotirea sănătății și la repararea prejudiciului cauzat sănătății.

Subliniem că, în conformitate cu prevederile art. 5 din Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului [13], pacientul are dreptul la: atitudine respectuoasă și umană din partea prestatorului de servicii de sănătate, indiferent de vîrstă, sex, apartenență etnică, statut socioeconomic, convingeri politice și religioase; securitate a vieții personale, integritate fizică, psihică și morală, cu asigurarea discreției în timpul acordării serviciilor de sănătate; atacare, pe cale extrajudiciară și judiciară, a acțiunilor lucrătorilor medicali și ale altor prestatori ai serviciilor de sănătate, precum și a funcționarilor responsabili de garantarea asistenței medicale și a serviciilor aferente în volumul prevăzut de legislație; despăgubire a daunelor aduse sănătății, conform legislației.

Cheltuielile pentru restabilirea sănătății urmează să fie documentate și prezentate instanței de judecată. Deși cuantumul despăgubirilor pentru daune morale și materiale este evaluat de către victimă, aceasta este stabilită de către instanță de judecată, luând în considerare circumstanțele în care a fost cauzat prejudiciul, restrângerea posibilităților de viață familială și socială, precum și statutul social al persoanei vătămate.

Potrivit sondajului efectuat de medici [27], fiecare al doilea respondent (57%) a remarcat în practica sa cazuri care, în opinia sa, s-ar fi putut încheia cu o adresare în instanța de judecată de către pacienții, dar doar 6% medici a remarcat că cazul a ajuns în instanță, 30% - cazuri similare au fost soluționate fără participarea autorităților judiciare, iar în 21%, pacienți nu au depus nici o reclamație.

Împărtășim opinia [29] că, aceste date atestă gradul de conștientizare juridică scăzută a populației și absența unui sistem real de protecție a drepturilor pacienților. Considerăm că, pe măsură ce situația se îmbunătățește, numărul de cereri în instanța de judecată ale pacienților pentru protecția drepturilor și intereselor lor va crește semnificativ.

Dezvoltarea și utilizarea unor criterii clare de apreciere a competenței acțiunilor lucrătorilor medicali vor contribui la asigurarea siguranței pacienților, reducând numărul cazurilor controversate din cauza căderii acestora. Identificarea discrepanței dintre asistența reală oferită în raport cu standardele de calitate aprobate, stabilirea cauzei fundamentale a discrepanței vor contribui la creșterea siguranței pacienților și la prevenirea căderilor acestora.

Concluzii. Pacienții cu tuberculoză, în special vîrstnicii, prezintă factori de risc de cădere, a căror

evaluare permite luarea unor măsuri destinate prevenirii căderilor în staționar și a traumelor aferente, evitării pretențiilor din partea pacienților și minimizării riscului de sancțiuni din partea autorităților de supraveghere.

Bibliografie

- Ambrose A.F., Cruz L., Paul G. *Falls and fractures: A systematic approach to screening and prevention*. Maturitas, 2015; 82(1):85-93.
- Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. *Risk factors for falls among older adults: A review of the literature*. Maturitas, 2013; 75(1):51-61.
- Boelens C., Hekman E.E., Verkerke G.J. *Risk factors for falls of older citizens*. Technology & Health Care, 2013; 21(5):521-533.
- Callis N. *Falls prevention: Identification of predictive fall risk factors*. Applied Nursing Research, 2016; 29:53-58.
- Cod Nr. 1107 din 06.06.2002 Codul civil al Republicii Moldova. Publicat: 22.06.2002 în Monitorul Oficial Nr. 82-86 art Nr: 661.
- Cod Nr. 985 din 18-04-2002. Codul penal al Republicii Moldova, Publicat: 14.04.2009 în Monitorul Oficial Nr. 72-74 art. 195.
- College of Occupational Therapists. Occupational therapy in the prevention and management of falls in adults, 2015. [citată 10.08.2020]. Disponibil: <https://www.rcot.co.uk/file/549/download?token=MLwQJBBm>.
- Deandrea S., Bravi F., Turati F., Lucenteforte E., La Vecchia C., Negri E. *Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis*. Archives of Gerontology & Geriatrics, 2013; 56(3):407-415.
- Falls. WHO, 16 January 2018 [citată 10.08.2020]. Disponibil: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls>; https://www.who.int/topics/patient_safety/en
- Global Report on Falls Prevention in Older Age. WHO, 2007 [citată 10.08.2020]. Disponibil: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43811>.
- Josephson K.R., Rubenstein L.Z. *The epidemiology of falls and syncope*. Clinics in Geriatric Medicine, 2002; 18(2):141-58.
- Legea Republicii Moldova Nr.411-XIII din 28.03.95 ocrotirii sănătății. Publicat: 22.06.1995 în Monitorul Oficial Nr. 34 art. 373.
- Legea Republicii Moldova Nr. 263 din 27.10.2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat: 30.12.2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867.
- Morse J.M., Morse R.M., Tylko S.J. *Development of a scale to identify the fall-prone patient*. Can J Aging., 1989; 8:366-7.
- Oliver D., Daly F., Martin F.C., McMurdo M.E. *Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: A systematic review*. Age Ageing 2004; 33:122-130.
- Pasquetti P., Apicella P., Magnoni G. *Pathogenesis and treatment of falls in elderly*. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014; 11(3):222-225.
- Protocol clinic național "Tuberculoza la adult", Chișinău, 2020 [citată 10.08.2020]. Disponibil: https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/PCN-123-2020-Tuberculoza_la_adult.pdf
- Slawomirski L., Aaraaen A., Klazinga N. *The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level*. Paris, 2017 [citată 10.08.2020]. Disponibil: <http://www.oecd.org/els/health-systems/The-economics-of-patient-safety-March-2017.pdf>.
- Tinetti M.E. *Preventing falls in elderly persons*. New England Journal of Medicine, 2003; 348:42-49.
- Vieira E.R., Freund-Heritage R., da Costa B.R. *Risk factors for geriatric patient falls in rehabilitation hospital settings: A systematic review*. Clinical Rehabilitation, 2011; 25(9):788-799.
- Zhao Y.L., Kim H. *Older adult inpatient falls in acute care hospitals: Intrinsic, extrinsic, and environmental factors*. Journal of Gerontological Nursing, 2015; 41(7):29-43.
- Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. *Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk*. Postgraduate Medicine, 2015; 127(3):330-337.
- Воронов В.И. Лечить пациента без вреда для него. Медицинская газета. [citată 10.08.2020]. Disponibil: <http://medgazeta-tomsk.ru/163-eto-aktual-no/1020-lech-it-patsienta-bez-vreda-dlya-nego>
- Иванов И.В. Внутренний контроль лекарственной безопасности в медицинской организации. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники 2018; (5):64-67.
- Ильина Е.С., Богова О.Т., Синицина И.И., Пузин С.Н., Сычев Д.А. *Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией*. Нервно-мышечные болезни 2018; 8(3):19-27.
- Кондусова Ю.В., Крючкова А.В., Семынина Н.М., Князева А.М., Веневцева Н.В., Лямзина Е.В. *Здоровьесберегающие технологии в деятельности медицинской сестры*. Научный альманах 2016; 16(2-3): 76-80.
- Сергеев В.В., Захаров С.О. *Медицинские и юридические аспекты врачебных ошибок*. Здравоохранение Российской Федерации, 2000; (1):7-9.
- Сыздыкова А.М., Тургамбаева А.К., Букеева Ж.К. *Анализ степени риска падения пациентов в стационарах по возрастному критерию*. Клиническая медицина Казахстана, 2014; 34(4):77-79.
- Шарабчиев Ю.Т. *Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья*. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2013; (6):14-31.

STATUTUL REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI EXPRIMAREA INTOXICAȚIEI ENDOGENE LA PACIENȚI CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

¹E. TUDOR - dr. șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AŞMM, ¹V. CHIROȘCA - dr. șt. biol, conf. cercet.,

¹E. PRIVALOVA - dr. șt. biol, conf. cercet., ¹C. GHINDA - dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

²V. GUDUMAC - dr. hab. șt. med., prof. univer., ¹A. BRUMARU - dr. șt. med., conf. cercet.,

¹V. BOLOTNICOV - dr. șt. med., conf. cercet., A. MOSCOVICIUC - dr. șt. med., conf. cercet.,

¹D. SAIN - dr. hab. șt. med., prof. cercet.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului a fost de a studia conținutul CIC (complexe imune circulante), în funcție de indicatorii clinici și de laborator (biochimici, imunologici) ai intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu sau fără recidivă a bolii. În studiu au fost incluși 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, divizați în două grupe: 28 de pacienți (lotul I) cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 27 de pacienți (lotul II) de același gen, vârstă și formă a tuberculozei fără recidivă și 50 persoane sănătoase. Severitatea intoxicației endogene a fost studiată în funcție de dinamica conținutului complexelor imune circulante cu greutate moleculară mică, medie și mare. A fost determinat indicele leucocitar de intoxicație, indicatori biochimici ai intoxicației endogene (ALAT, ASAT, bilirubină totală, directă și indirectă, proba cu timol). Pacienții au fost examinați înainte și după tratament, faza intensivă. Intoxicația tuberculoasă în lotul I de pacienți, conform semnelor clinice, s-a întâlnit de două ori mai des, decât în lotul II (fără recidive). Pacienții din lotul I au avut o durată mai lungă a bolii în comparație cu pacienții din lotul II ($10,5 \pm 1,89$ ani și, respectiv, $0,2 \pm 0,05$ ani). După tratament antituberculos și simptomatic se remarcă o scădere semnificativă a conținutului CIC cu greutate moleculară medie (PEG 4,2%) la pacienții din lotul II. Dinamica indicatorilor biochimici ai intoxicației endogene a fost variată. La pacienții din lotul I, indicii nu s-a schimbat semnificativ, cu tendință de creștere a nivelului de ALAT și ASAT. La pacienții din lotul II, majoritatea parametrilor biochimici ai intoxicației endogene în dinamică au scăzut semnificativ, în special valorile ALAT, ASAT și proba cu timol.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, recidivă, intoxicație endogenă, studii imunologice și biochimice

Summary. Immune reactivity status and expression of endogenous intoxication in patients with recurrence of pulmonary tuberculosis

The aim of the study was to study the content of CIC (circulating immune complexes), according to clinical and laboratory indicators (biochemical, immunological) of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis with or without recurrence of the disease. The study included 55 patients with pulmonary tuberculosis, divided into two groups: 28 patients (group I) with recurrence of pulmonary tuberculosis and 27 patients (group II) of the same gender, age and form of tuberculosis without recurrence and 50 healthy people. The severity of endogenous intoxication was studied according to the dynamics of the content of circulating immune complexes with low, medium and high molecular weight. It was determined the leukocyte intoxication index, the biochemical indicators of endogenous intoxication (ALT, ASAT, total, direct and indirect bilirubin, thymol sample).

The patients were examined before and after the treatment, intensive phase. The tuberculosis intoxication in the first group of patients, according to clinical signs, occurred twice often as in the control group (without recurrences). The patients from group I had a longer duration of the disease compared to patients from group II (10.5 ± 1.89 years and 0.2 ± 0.05 years, respectively). After antituberculosis and symptomatic treatment, there was a significant decrease in the CIC content with average molecular weight (PEG 4.2%) in patients from group II. The dynamics of biochemical indicators of endogenous intoxication was varied. In patients from group I, the indices did not change significantly, with a tendency to increase the level of ALT and ASAT. In patients from group II, most of the biochemical parameters of endogenous intoxication in dynamics decreased significantly, especially the ALAT, ASAT and thymol values.

Key-words: tuberculosis, recurrence, endogenous intoxication, immunological and biochemical studies

Резюме. Состояние иммунологической реактивности и выраженность эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с рецидивами.

Целью нашего исследования было изучение содержания ЦИК в зависимости от клинических и лабораторных (биохимические, иммунологические) показателей эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с рецидивами или без рецидивов. Было проведено исследование 55 больных туберкулезом легких, которые были поделены на две группы: 28 больных (I группа) с туберкулезом легких и рецидивом и 27 больных (II группа) того же пола возраста и формы туберкулеза, без рецидива и 50 здоровых людей. У больных сформированных групп анализировали выраженность эндогенной интоксикации по динамике содержания циркулирующих иммунных

complexelor micromoleculare, medii și mari, determinau indicele intoxicației, biokimicele indicatori endogeni de intoxicație (ALAT, ASAT, total, direct și indirect bilirubin, timolova probă). Pacienții au fost examinați înainte și după tratament, în fază intensivă. Intoxicația tuberculoasă la pacienții din grupul I s-a întâlnit de două ori mai des decât în grupul II (fără recidive). Pacienții din grupul I au avut o durată mai lungă de boală decât cei din grupul de control (10,5±1,89 ani și 0,2±0,05 ani în medie). După tratamentul tuberculozic și simptomatic al pacienților din grupul II s-a observat o scădere semnificativă a conținutului de CIC cu o greutate moleculară medie (PEG 4,2%). Dinamica biokimicilor endogeni de intoxicație a fost variabilă. La pacienții din grupul I indicatorii s-au schimbat puțin, există o tendință de creștere a ALAT și ASAT. La pacienții din grupul II majoritatea biokimicilor endogeni de intoxicație au scăzut semnificativ, în special ALAT, ASAT și timolova probă.

Cuvinte cheie: tuberculoză, recidivă, intoxicație endogenă, imunologice și biokimice studii

Introducere.

Intoxicația este un sindrom caracterizat prin acumularea în țesuturi și fluide biologice a unui exces de produse ale metabolismului normal sau anormal, sau răspunsul celular - substanțe toxice endogene.

În prezent, există o creștere a proporției de forme severe și complicații ale bolilor aparatului respirator, cu predominarea sindromului de intoxicație în tabloul clinic al bolii, până la dezvoltarea șocului toxic-infecțios, prezența unor astfel de complicații severe precum pleurezie exsudativă, absces pulmonar, sepsis, tulburări imunologice severe (Brown AO și colab., 2015; Kim A.P., 2015; Chuchalin A.G. și colab., 2015).

A.V. Mordyk și colab., (2010) au constatat că la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă pe parcursul chimioterapiei persistă o intoxicație endogenă și includerea preparatului Polisorb MP, enterosorbent, în terapia complexă, a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogenă, normalizarea indicatorilor de reactivitate a organismului.

Complexele imune circulante (CIC) joacă un rol important în patogenizarea bolilor infecțioase și autoimune. S-a stabilit, că CIC de dimensiuni mari sunt insolubile, fagocitate rapid și au o patogenitate limitată. CIC de dimensiuni medii sunt solubile și au potențial patogen ridicat. CIC cu greutate moleculară mică sunt fagocitate mai lent și, prin urmare, sunt capabile să provoace procese inflamatorii grave în țesuturile sau pereții vaselor sanguine (I.G. Gerasimov și colab., 2001). Concentrațiile scăzute de polietilenglicol (PEG) precipită complexe mari, în timp ce concentrațiile mari precipită compuși cu greutate moleculară mică. PEG 3,5% floculează cele mai comune complexe „intermediare” de dimensiuni medii. Dinamica indicatorilor de nivel CIC este în strânsă legătură cu devierile indicilor de rezistență antiinfecțioasă nespecifică. În același timp, se formează un „cerc vicios”: o creștere a nivelului de CIC în serul sanguin determină paralizie fagocitară, caracterizată prin inhibarea macrofagelor active, ceea ce duce la o scădere semnificativă a eliminării CIC din patul vascular și, ca urmare, la o creștere a nivelului acestora din urmă.

Un studiu spectrofotometric asupra serului sanguin (Djugostan V., et al., 2016) a demonstrat că, atunci când se analizează curbele spectrale ale toxinelor cu greutate medie, s-au remarcat unele caracteristici ale sindromului de intoxicație, și anume: la pacienții cu tuberculoză pulmonară extinsă, concentrația toxinelor de greutate medie este mai mare față de cazurile cu un proces pulmonar limitat. Sub influența chimioterapiei, nivelul toxinelor de greutate medie în primele două luni scade, în special la pacienții cu procese limitate, iar o scădere a concentrației de toxine de greutate medie a fost însoțită de dinamică pozitivă și a altor semne clinice și paraclinice.

O evaluare complexă a indicilor integrali de intoxicație la pacienții cu tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă distructivă relatează o intoxicație endogenă moderată și o epuizare a legăturii celulare a reactivității imune, urmată de o creștere a hipoxiei citotoxice, activarea sindromului de răspuns inflamator sistemic și o agravare a imunodeficienței secundare, ceea ce conduce la dezvoltarea condițiilor pentru dezvoltarea unei rezistențe extinse a micobacteriilor. Analiza varianței a făcut posibilă stabilirea, în 95% din cazuri, a unui efect semnificativ al indicilor integrali de intoxicație endogenă asupra parametrilor sângelui periferic la pacienții cu tuberculoză atât sensibilă cât și rezistentă (L.D. Todoriko L.D. și colab., 2014)

Scopul studiului. Studiul a avut ca scop evaluarea conținutului de CIC în funcție de indicatorii clinici și de laborator (biokimici, imunologici) ai intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu sau fără recidivă a bolii.

Material și metode. Studiul a cuprins 28 de pacienți (lotul I) cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 27 de pacienți (lotul II), de același gen, vârstă și formă a tuberculozei fără recidivă și 50 persoane sănătoase. Severitatea intoxicației endogene, în funcție de dinamica conținutului complexelor imune circu-

lante cu greutate moleculară mică, medie și mare, a fost analizată conform metodei elaborate de Ghinda S. și coaut., 2015. Sa calculat indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif după formula:

$$ILI_k = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)},$$

unde:

MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmatiche, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazo- file. Valorile normale $0,62 \pm 0,083$. (5).

Indicii biochimici ai intoxicației endogene (ALAT, ASAT, bilirubină totală, directă și indirectă, proba cu timol) au fost determinați în conformitate cu metodele generale aprobate în laboratorul Clinico-diagnostic al institutului. Pacienții au fost examinați înainte și după tratament, faza intensivă.

Rezultate. În ambele loturi ale pacienților examinați, au predominat numărul de bărbați. Durata bolii (în ani) a fost mai lungă la pacienții cu recidive și a predominat numărul de cazuri cu intoxicație tuberculoasă, conform datelor clinice (*tab. 1*).

Distribuția pacienților pe forme de tuberculoză pulmonară a fost similară la ambele loturi cu predominarea tuberculozei pulmonară infiltrativă.

Nivelul CIC cu o greutate moleculară mare (PEG 2,5%), care prezintă activitate toxică scăzută (*tab. 3*) în ambele loturi, a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$) și nu au scăzut semnificativ în dinamic, fără o diferență semnificativă între loturi.

Conținutul CIC cu o greutate moleculară medie (PEG 4,2%), prezintă o activitate toxică medie în am-

bele loturi, a fost mai înalt ($p < 0,01$ în ambele loturi) în comparație cu subiecții sănătoși cu o scădere semnificativă în dinamic ($p < 0,05$) pe fon de tratament numai în lotul de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Se remarcă un nivel semnificativ mai mare de CIC cu o greutate moleculară medie (PEG 4,2%) în grupul de pacienți fără recidivă a tuberculozei pulmonare înainte de tratament ($p < 0,01$) în comparație cu pacienții din lotul I.

Nivelul CIC cu greutate moleculară mică (PEG 8,0%), care prezintă activitate toxică ridicată în ambele loturi, a fost mai mare ($p < 0,01$ la ambele loturi) decât la persoanele sănătoase, iar în dinamică, la grupul de pacienți cu recidivă a tuberculozei, conținutul CIC a continuat să crească. La pacienții fără recidivă a tuberculozei, nivelul de CIC a scăzut fără o diferență semnificativă între loturi.

Indicele CTT (coeficientul total de toxicitate) la pacienții din lotul II a fost semnificativ mai mare ($p < 0,01$) în comparație cu persoanele sănătoase, și, semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul I ($p < 0,01$) (*tab. 3*). În dinamic, sa observat o scădere a CTT, mai accentuată la pacienții din lotul II.

Astfel, la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonară a prezentat un nivel de CIC mai defavorabil, inclusiv și în dinamică, în comparație cu pacienții fără recidivă a tuberculozei.

În rezultatul studierii intoxicației endogene prin metoda de calcul al indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif s-a determinat o scădere semnificativă în dinamic în ambele loturi, $p < 0,05$ în lotul de pacienți cu recidivă a tuberculozei și $p < 0,01$ în lotul de pacienți tuberculoză fără recidivă a tuberculozei.

Tabelul 1

Caracteristicile loturilor de pacienți

Indici	Lotul I	Lotul II
Bărbați\Femei (abs)	23\5	23\4
Durata bolii (în ani)	10,5±1,89	0,2±0,05●
Intoxicație tuberculoasă (conform datelor clinice – (abs\%))	6 (21,4)	3 (11,1)

● - diferență semnificativă între loturile de studiu

Tabelul 2

Distribuția pacienților pe forme de tuberculoză

Indici	Lotul I (n - 28)	Lotul II (n - 27)
Tuberculoză pulmonară infiltrativă (abs)	21	23
Tuberculoză pulmonară desemnată (abs)	3	1
Tuberculoză pulmonară fibro-cavitară (abs)	3	3
Tuberculom	1	-

Tabelul 3

Indicatorii ($M \pm m$) investigațiilor a pacienților cu tuberculoză pulmonară în diferite loturi.

Indicii			Persoane sănătoase	Lotul I	Lotul II
CIC-2,5%	u.c.	pînă	7,2 \pm 0,35	15,9 \pm 2,41 □	25,3 \pm 4,05□
		după		11,9 \pm 3,18	16,8 \pm 3,10□
CIC-4,2%	u.c.	pînă	25,2 \pm 0,84	37,3 \pm 3,60□	61,9 \pm 11,5□●
		după		36,2 \pm 3,05□	36,2 \pm 3,56□○
CIC-8,0%	u.c.	pînă	245,5 \pm 7,2	313 \pm 29,9	403 \pm 45,7□
		după		327 \pm 31,4□	325 \pm 32,5
CTT	u.c.	pînă	1,66 \pm 0,046	1,9 \pm 0,14	3,0 \pm 0,42□●
		după		1,8 \pm 0,17	2,0 \pm 0,24
Index Kalf-Kalif	u.c.	pînă	0,95 \pm 0,043	1,3 \pm 0,35	0,7 \pm 0,09□
		după		0,3 \pm 0,07□○	0,3 \pm 0,07□○
Eozinofile	%	pînă	1,8 \pm 0,10	6,6 \pm 1,79□	4,7 \pm 0,85□
		după		10,2 \pm 1,82□	6,0 \pm 0,82□●

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● - diferență semnificativă între loturile I și II

○- diferență semnificativă între bolnavi pînă și după tratament

O scădere accentuată a indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif este asociată cu starea de alergie a pacienților.

Prin urmare, există o creștere a nivelului de CIC a celor trei concentrații, la pacienții din loturile I și II. După tratamentul antituberculos și simptomatic în lotul I, a existat o scădere semnificativă a CIC cu o masă moleculară medie (PEG 4,2%), care nu sunt foarte toxice. Există o dinamică mai clară a indicatorilor de intoxicație endogenă, conform metodei

propusă în comparație cu metoda de determinare a indicelui leucocitar de intoxicație după Kalf-Kalif, în special, în cazul unui conținut ridicat de eozinofile.

Nivelul de ALAT la pacienții din loturile de studiu și control a fost semnificativ mai mare față de persoanele sănătoase ($p < 0,01$ și respectiv $p < 0,001$). În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință de creștere, în timp ce pacienții din lotul II, dimpotrivă, au demonstrat o scădere semnificativă ($p < 0,01$) a nivelului de ALAT în ser.

Tabelul 4

Indicatorii ($M \pm m$) investigațiilor biochimice a pacienților cu tuberculoză pulmonară pînă și după tratament

Indici			Persoane sănătoase	Lotul I	Lotul II
ALAT	U/l	pînă	15,5 \pm 1,33	28,6 \pm 4,36□	35,3 \pm 5,89□
		după		39,1 \pm 11,7	19,6 \pm 2,09□○
ASAT	U/l	pînă	13,6 \pm 1,28	35,6 \pm 5,75□	46,5 \pm 10,7□
		după		38,0 \pm 6,60□	20,9 \pm 1,44□●○
Bilirubina totală mkmol/l		pînă	9,9 \pm 0,82	9,0 \pm 1,11	10,5 \pm 1,72□
		după		8,7 \pm 0,84	6,7 \pm 0,66 ○
Bilirubina directă mkmol/l		pînă	2,1 \pm 0,22	1,8 \pm 0,68	1,9 \pm 0,69
		după		1,0 \pm 0,44	0,6 \pm 0,31
Bilirubina indirectă mkmol/l		pînă	6,9 \pm 0,67	7,5 \pm 0,68	8,5 \pm 1,13□
		după		7,4 \pm 0,68□	6,0 \pm 0,52□○
Proba cu timol SH		pînă	1,9 \pm 0,18	3,4 \pm 0,44□	4,7 \pm 0,85□
		după		2,2 \pm 0,37□●	1,5 \pm 0,25□●○

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2

○- diferență semnificativă între bolnavi pînă și după tratament

Nivelul de ASAT la pacienții din loturile I și II a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0.05$ și, respectiv, $p < 0,01$). În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință de creștere, în timp ce pacienții din lotul II, dimpotrivă, au relatat o scădere semnificativă ($p < 0,01$) a nivelului de ASAT în ser.

Conținutul de bilirubină totală la pacienții din loturile de studiu nu a fost diferit de cel de la persoanele sănătoase. În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință spre scădere, în timp ce pacienții din lotul II au prezentat o scădere semnificativă ($p < 0.05$) a conținutului de bilirubină totală în ser. Conținutul de bilirubină directă și indirectă la pacienții din loturile de studiu nu a diferentiat de cel a persoanelor sănătoase.

Indicele probei cu timol la pacienții din loturile de studiu la începutul tratamentului a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase. În dinamică, în loturile de studiu a fost observată o tendință accentuată de scădere a acestui indice. În special, la externare la pacienții din loturile I și II, s-a observat un nivel semnificativ mai mic ($p < 0.05$ în ambele loturi) în comparație cu sănătoșii.

Concluzie

În rezultat s-a determinat, că intoxicația endogenă este mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar complexe imune circulante pot a fi un marker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Bibliografie

1. Brown A. O., Millett E.R., Quint J. K. et al. *Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, vol. 191, nr 7, p. 739–745.
2. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lisnic E., Caraiani O., Guila A. *Metoda de determinare a gradului de intoxicație la copii cu amigdalită cronică*. Brevet de invenție MD 93 Z 2016.05.31, BOPI nr. 10/2015.
3. Герасимов И.Г., Зоркова Е.В. Оптимизация метода определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов различной величины. Клиническая лабораторная диагностика, 2001, nr. 7, с.48-49.
4. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких. Смоленский медицинский альманах, 2016, nr. 4, С. 30-32.
5. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. Врачебное дело, 1941, nr. 1, с. 31-36.
6. Ким А.П. Клинико-лабораторная и психофизиологическая оценка внебольничной пневмонии с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации. Автореф. дисс. к.м.н., Владивосток, 2015, 24 с.
7. Мордык А.В., Иванова О.Г., Плеханова М.А., Кудряшова Л.А., Руднева Ю.В., Шибкова Л.А., Малышева О.В. Изучение особенностей эндогенной интоксикации у больных инфильтративным туберкулезом и подходы к ее коррекции. XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», Сборник материалов конгресса, Москва, 2010, с. 329.
8. Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. Actual Infectology, 4 (5), 2014, 55-58.

DIFERENȚELE DINTRE BĂRBAȚI ȘI FEMEI ÎNCEP DIN CREIER

¹Oleg COBÎLEANSCHI, - dr. hab. med., conf. univ.,

²Alexandru DANDARA, - medic-rezident.

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

²Catedra de Psihiatrie, Narcologie și Psihologie clinică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: + 373 680 89 846; oleg.cobileanschi@usmf.md

Rezumat

Uneori răspunsul la unele întrebări este controversat unor aspecte sociale, fiecare tractează răspunsul satisfăcând preferințele subiective în moralitate și noțiunile ce determină ce este pozitiv sau negativ în realitate. Reviul dat descrie diferențe și specificul psihoemoțional a femeilor, accentuând investigațiile și sinteza publicată în special de Brizendine dar și a altor autori ce au făcut studii pe tema dată.

Cuvinte-cheie: sănătate mintală a femeilor, stereotipuri de gen.

Summary. The difference between male and female are beginning in brain.

Sometimes the answer to some questions is against the social values, each one deals with the satisfied answer to the subjective preferences in morality and the notions that determine this like something positive or negative in reality. This review describes the difference and psycho-emotional specific of women, emphasizing the investments and the synthesis published especially by Brizendine but also by other authors who have studied the given topic.

Key-words: Mental health in women, gender stereotypes.

Резюме. Отличия между мужчинам и женщинами зарождается в мозгу.

Порой, реальные ответы на некоторые вопросы идут наперекор некоторым социальным ценностям и каждый воспринимает ответ по-своему, удовлетворяя свои субъективные моральные ценности, и выводит термины, которые определяют положительные и отрицательные стороны реальности. Данный обзор основывается на описании разницы и специфики психоэмоционального фона женщин, ставит акцент на результаты исследования, в особенности, работы Brizandine, а так же других авторов, которые интересовались данной темой.

Ключевые слова: Ментальное здоровье женщин, гендерные стереотипы.

În controversatul său nou volum, psihiatria contemporană relevă faptul că diferențele dintre femei și bărbați încep chiar de la nivelul creierului. O pacientă, mamă și deținătoarea unui loc de muncă, reclama pierderi ale memoriei de scurtă durată și anxietate accentuată. În urma detaliilor relevante de obicei în asemenea cazuri: rezultatele testelor realizate în laboratoare au fost normale, sănătatea sa mintală în ansamblu era cât se poate de bună, în familie nu existau cazuri de maladie Alzheimer.

Tinerii doctori ce participau la discuție păreau derutați. Brizendine, care dobândise o reală reputație oferind fiecărui sentiment complex al femeii o explicație științifică, și-a îndreptat atenția asupra hormonilor. "Pacienta alăptează încă?", a întreat ea. Rezidentul și-a verificat notițele și a răspuns pozitiv. "Și cum doarme? Constituie soțul ei un sprijin pentru ea?" O femeie aflată în perioada de alăptare, explică Brizendine, este invadată de hormonii oxitocină și prolactină, motiv pentru care îi scade nevoia de somn, de sex și poate fi, în unele cazuri, hiperalertă. Ar putea această situație explica simptomele pe care le prezintă pacienta?

Femeile și hormonii au constituit pentru multă vreme un subiect controversat și au devenit tema a nenumărate glume, însă Brizendine a transformat acest subiect în specializarea sa medicală. Timp de 20 de ani, mai întâi ca student la medicină la Universitatea Yale, apoi în calitate de cadru didactic al Facultății de Medicină de la Harvard, iar ulterior ca directoare a Centrului pentru Dispoziții și Hormoni ai Femeilor din cadrul UCSF, ea a creat ceea ce descrie ca fiind o ramură a psihiatriei axată pe sexul feminin, ce se concentrează asupra complexei interacțiuni dintre sănătatea mintală a femeilor și legăturile cerebrale. Prima sa carte, „Creierul feminin” – volum pe care autoarea îl descrie ca fiind un fel de manual pentru femei – va apărea în librării luna viitoare. Brizendine este conștientă de faptul că vor apărea o serie de critici și de reacții vehemente. "Știu că nu este corect să afirm acest lucru", afirmă ea, "și timp de mulți ani m-am zbatut între normele mele morale și politice și informațiile oferite de știință. Însă eu sunt de părere că, într-adevăr, femeile percep lumea într-un mod diferit față de bărbați. Dacă femeile conștientizează aceste diferențe, ele pot lua decizii mai bune în legătură cu propriile vieți", opinează Brizendine.

Pentru a-și scrie cartea, Brizendine a folosit atât vasta sa experiență clinică cu miile de studii realizate de alți neurocercetări în decursul ultimilor zece ani. Concluzia la care a ajuns este deosebit de neobișnuită și controversată – ea nu numai că discută despre motivele de ordin biologic pentru care fetițele preferă să se joace cu păpuși, în loc de a dori camioane și mașinuțe, ci și identifică imperatiile de ordin hormonal pe care le resimte adolescența atunci când devine dependentă de telefon sau de cumpărături. Ea descrie motivele neurologice pentru care femeile se gândesc mai puțin decât bărbații, însă, în dorința lor de a avea copii superiori din punct de vedere genetic, ar putea avea mai multe aventuri extramaritale decât consideră soții.

Ideile neuropsihiatrei vor stârni, cu siguranță, controverse în rândul unora dintre doctorii și oamenii care consideră că un asemenea punct de vedere înjosește femeile și readuce în actualitate vechile stereotipuri de gen. Examinarea fondului biologic al diferențelor dintre cele două sexe este inutilă, afirmă acești oameni de știință, deoarece există un foarte slab asemenea fond. Anul trecut, renumitul psiholog Janet Hyde a luat în considerare decenii de studii în acest sens – studii care comparau viețile emoționale și comportamentale ale femeilor și bărbaților, ajungând la concluzia că cele mai multe diferențe dintre cele două sexe sunt din punct de vedere statistic ”aproape de zero”. ”Nu există, practic, nici o diferență de explicat”, afirmă Hyde.

În vârstă de 53 de ani, Brizendine vorbește despre sănătatea mintală a femeilor cu zelul învățat de la părinți, care au fost misionari protestanți și activiști pentru drepturile omului. Ca student la arhitectură în cadrul Universității Berkeley, în anii '70, Brizendine avea o slujbă cu jumătate de normă într-o librărie feministă, înainte ca un post de intern într-un laborator de imunologie să îi fi schimbat viața pentru totdeauna. ”Am conștientizat faptul că îmi place să contemplu puzzle-uri complicate”, povestește ea. Și nimic, avea ea să descopere, nu este mai complicat decât mintea umană. Profesorii săi nu i-au împărtășit, însă, pasiunea pentru mintea feminină. Pe tot parcursul studiilor sale de la Yale, povestește ea, nimeni nu a menționat vreo cercetare referitoare la femei și la hormoni. ”Când am întrebat despre acest lucru”, povestește ea, profesorii mi-au explicat că femeile nu erau incluse în studiile referitoare la sănătatea mintală ”pentru că hormonii lor ar fi dat peste cap rezultatele”.

Până în anii 1990, însă, comunitatea științifică a început să recunoască faptul că, din punct de

vedere medical, femeile nu reprezintă doar ”bărbați mai mici” și au început să investească în cercetări orientate în direcția femeilor. Brizendine, la vreme aceea mama necăsătorită a unui băiețel, a început să se specializeze în psihiatria specifică sexului feminin, inclusiv în tratarea femeilor cu cazuri grave ale sindromului premenstrual. ”Când acestea paciente încercau să vorbească cu doctorii lor despre felul în care hormonii le afectau trăirile emoționale, ele erau respinse”, explică ea. Cu 12 ani în urmă ea și-a deschis o clinică, ce în prezent tratează aproximativ 600 de femei pe an, printr-o terapie de înlocuire a hormonilor, psihofarmacologie și terapie comportamentală cognitivă.

În decursul ultimilor șase ani, afirmă Brizendine, progresul cunoscut de știință – și mai ales de către neuro-endocrinologie – a oferit noi informații privitoare la modalitatea în care femeile și bărbații își folosesc în mod diferit creierul. Spre exemplu, nivelurile diferite de estrogen, cortizon și dopamină, explică ea, pot face ca o femeie să fie mult mai stresată de un conflict emoțional decât un bărbat. Câteva facturi neplătite pot declanșa o cascadă de hormoni în trupul unei femei, determinând declanșarea fricii față de un dezastru iminent – reacție declanșată în bărbați doar în cazul unui pericol fizic. Femeile au cu 11 la sută mai mulți neuroni în zona creierului destinată emoțiilor și memoriei. Întrucât au mai mulți ”neuroni-oglinză”, ele sunt de asemenea și mai înclinate spre a observa stările emoționale ale celor din jur.

Există, însă, și reacții negative față de cercetările și de punctul de vedere al lui Brizendine. Printre persoanele care au manifestat asemenea reacții negative se numără Janet Shilbey Hyde, profesoară de psihologie și studii de gen în cadrul Universității din Wisconsin-Madison, și doctorul Nancy C. Andreasen, psihiatră și expertă în neuroimagică în cadrul facultății de medicină a Universității din Iowa. Potrivit acestora, studiile desfășurate de Brizendine reprezintă doar o pierdere de timp fără sens, diferențele dintre cele două sexe la acest nivel nefiind semnificative.

Brizendine este, însă, netulburată. În toamna aceasta, ea își va extinde clinica, serviciile sale devenind accesibile și adolescentelor. Ea va lua în considerare și scrierea unei cărți despre tinere, opinând că, spre deosebire de femeile din ziua de azi, viitoarea generație nu va presupune că diferențele de la nivelul creierului vor semnifica în mod automat o inferioritate a femeilor. ”Doctorii vor ajuta femeile să facă față mai bine presiunilor subtile și nuanțelor

emoționale din viețile lor”, afirmă ea. Iar ceea ce le conferă unicitate, continuă ea, va contribui la dobândirea unei mai mari puteri. Aceasta este o viziune asupra viitorului pe care puține femei sunt dispuse să o dezbată.

Concluzii:

1. Prin conștientizarea diferenței de fon emoțional, femeile vor îmbunătăți viața familială proprie.

2. Reacția la factorii stresanți la femei este diferită de ce-a la bărbați, ca și consecințele retrăirii a acestor situații.

3. Fonul emoțional la femei strâns corelează cu bilanțul hormonal, feedback-ul dintre reacția emoțională și hormoni este specifică de ce-a a bărbaților.

Bibliografie

1. Bivol G. Ghid practic al medicului de familie. - Chișinău. -- 2003. – 536p.
2. Cornițu G. Bazele psihologice ale practicii medicale. - București: Editura Medicală, 2000. - 223 p.
3. Freeman C., Tyrer P. Metode de cercetare în psihiatrie. - București: Editura Fundației PRO, 2001. - 504 p.
4. Nacu A., Nacu An. Psihiatrie judeciară. - Chișinău, 1997. - 352 p.
5. Popa C. Neurologie. - București: Editura medicală. - 1997. - 910 p.
6. Гельдер М., Гэм Д., Майо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. - Киев, 1997. - С. 282-289.
7. Семке В. Я. Превентивная психиатрия. – Томск. – 1999. – 403с.
8. Тёле Р. Психиатрия с элементами психотерапии / Перевод с немецкого Г.А. Обухова. – Мн.: Интерпрессервис. - 2002. – 496с.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țibîrnă, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

5. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

6. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, director

9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

10. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 16.10.2020

Format 60x84/8

Coli de tipar 17,5

Tiraj ex. 100 ex.

Comanda nr. 85

Tipografia "Capatina Print" SRL
str. Columna, 170