2017
vol. 23, nr. 3

ISSN: 2068-8040

Revista de Neurologie şi Psihiatrie a Copilului şi Adolescentului din România

Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry

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

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

Colegiul de redacţie / Editorial Board

Redactor şef/ Editor in Chief:

Nussbaum Laura - Conf. Univ. Dr., UMF „Victor Babeş" Timişoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Şef Secţie Clinica Psihiatrie Copii şi Adolescenţi, Timişoara - Preşedinte SNPCAR/ Prof.As., PhD, UMF "Victor Babes" Timisoara, Child and Adolescent Psychiatry Discipline, Head of Department Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Timisoara - RSCANP President

Redactori şefi adjuncţi / Deputy editors:

Corcheş Axinia - Dr., Şef Secţie Clinica Neurologie Copii şi Adolescenţi, Timişoara - Vice-preşedinte SNPCAR
MD PhD, Head of department Child and Adolescent Neurology Clinic, Timisoara, RSCANP Vice-president

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

Lupu Constantin - Dr., Psihiatrie şi Neurologie Pediatrică Timişoara - Doctor în Medicină / MD PhD Pediatric Psychiatry and Neurology Timisoara

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

Redactori/ Editors:

Benga Ileana - Prof. Univ. Dr., UMF "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca / Prof. PhD, UMF "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

Burloiu Carmen - Dr. Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. "Al. Obregia", Bucureşti / MD Pediatric Neurology Cl., "Al. Obregia" Hospital

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

Craiu Dana - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, Spitalul Cl. "Al. Obregia", UMF "Carol Davila" Bucureşti / Prof., Pediatric Neurology Cl., „Al. Obregia" Hospital

Cristea Alexandru - Conf. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca / Conf. PhD, Pediatric Neurology, UMF "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca

Foişoreanu Voica - Prof. Univ. Dr., Cl. de Neurologie Pediatrică, UMF Târgu Mureş / Prof. PhD, Pediatric Neurology, UMF Targu Mures

Lupu Viorel - Conf. Univ. Dr., Cl. de Psihiatrie Pediatrică UMF "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca / Prof. As. PhD, Pediatric Psychiatry Cl. UMF "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca

Măgureanu Sanda - Acad. Prof. Univ. Dr., Spitalul Cl. "Al. Obregia", UMF "Carol Davila" Bucureşti / Acad. Prof. PhD, „Al. Obregia" Hospital, UMF "Carol Davila" Bucharest

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

Stan Violeta - Ş. L. Dr. , Cl. NPCA, UMF "Victor Babeş" Timişoara / S. L., CANP Cl., UMF "Victor Babes" Timisoara

Colegiul internaţional de redacţie / International Editorial Board:

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

Hadjiu Svetlana - Conf. Univ. Dr., USMF "Nicolae Testemiţanu" Chişinău, Republica Moldova / Prof. As. PhD, USMF "Nicolae Testemitanu" Chisinau, Republic of Moldova

Mazet Philippe - Prof. Univ. Dr., Spitalul "Petie Salpetrie" Paris, Franţa / Prof. PhD, "Petie Salpetrie" Hospital, Paris, France

Mayer Hans - Psiholog, Centrul de Epilepsie Kork, Germania / Psychologist, Kork Epilepsy Centre, Germany

Neville Brian -Prof. Univ. Dr., Centrul Naţional pentru Tinerii cu Epilepsie Londra, Marea Britanie / Prof. PhD, London National Centre for Young People with Epilepsy, Great Britain

Pogančev-Kněžević Marija - Prof. Univ. Dr., UMF Novi Sad, Cl. NPCA „Jovan Jovanović Zmaj" Belgrad, Serbia / Prof. PhD, UMF Novi Sad, CANP Cl., "Jovan Jovanović Zmaj" Belgrad, Serbia

Vetró Ágnes - Prof. Dr., Departamentul de Psihiatrie şi Neurologie, Szeged, Ungaria / MD PhD, Psihiatry and Neurology Dept., Szeged, Hungary

Wiemer-Kruel Adelheid - Dr., Centrul de Epilepsie Kork, Germania / MD, Kork Epilepsy Centre, Germany

Secretari de redacţie / Editorial Secretaries:

Adriana Cojocaru - Medic Specialist Psihiatrie Pediatrică/ MD Pediatric Psychiatry, Timisoara

Traducător autorizat / Certified translator: Adriana Botea.

Coeditare Editura Artpress Timişoara, editură acreditată CNCSIS cu nr. 154 din 2006 şi Editura Academiei de Ştiinţe Medicale din România

Co-publishing by Artpress Publishing Timisoara, accredited by NCSRHE with Nº imprint. 154 of 2006 and Publishing of Romanian Academy of Medical Science

REVISTA DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA
THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

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

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

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

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

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

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

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

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din România se angajează să ofere un răspuns editorial și publicarea promptă; de aceea dorim un proces editorial eficient, respectând termenul alocat recenziei. Ne conformăm normelor anonimatului în cadrul procesului de recenzie, astfel încât nu dezvăluim identitatea referenților, autorilor. Avantajele acestui proces, permit o evaluare imparțială, independentă de influența autorilor.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este editată sub egida **Academiei de Științe Medicale din România** și a **Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România (SNPCAR)**.

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este indexată în Baza de Date Internaționale **(BDI): Index Copernicus** Publish Panel din 05.08.2010 și în baza de date **EBSCO Pub Med** din 04.03.2012.

Revista este acreditată de către Colegiul Medicilor din România, articolele publicate fiind creditate conform Programului Național de Educație Medicală Continuă (EMC) al Colegiului Medicilor din România (CMR)

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

Foto coperta 1 - Copyright: ***https://www.123rf.com/profile_famveldman***
Foto coperta 4 - Copyright: ***https://www.123rf.com/profile_macsim***

INDEXARE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACTING & INDEXING

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

Cotizația anuală SNPCAR:
20 € la cursul BNR al zilei, pentru medici primari și medici specialiști
10 € la cursul BNR al zilei, pentru medici rezidenți și profesiuni asociate

Cotizația SNPCAR include și abonamentul la revista SNPCAR
Achitarea cozitației anuale se face în contul
RO39BACX0000003008620000 - Unicredit Bank, Sucursala Timișoara

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

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

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

The annual fee of RSCANP includes the subscription to the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.
The payment of the fee will be made to the bank account
RO39BACX0000003008620000 – Unicredit Bank, Timisoara branch.

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

Copyright 2014 © Romanian Society of Child and Adolescent Neurology an Psychiatry (RSCANP)

CUPRINS / CONTENTS

REFERATE GENERALE / GENERAL STUDIES

Istoria drogurilor la copii și adolescenți din preistorie până astăzi **5**

History of drugs in children and adolescents from prehistory until present day **11**
Constantin G. Lupu, Adriana Cojocaru

Ortopedia trunchiului în funcție de poziția membrelor la copilul cu paralizie cerebrală **17**

Orthopaedics of the trunk according to the position of the limbs in children with cerebral palsy **20**
Ligia Robănescu, Cristina Bojan

Etiopatogenia și condițiile sociale în toxicomaniile și dependențele de drog ale copiilor și adolescenților **25**

Etiopathogenesis and social conditions in drug addiction and drug dependency of children and adolescents **29**
Constantin G. Lupu, Laura Nussbaum

Tulburările de somn la copii cu paralizie cerebrală **33**

Sleep Disorders in Children with Cerebral Palsy **37**
Nadejda Lupușor, Nineli Revenco, Adrian Lupușor, Mariana Sprincean, Cornelia Calcîi, Svetlana Hadjiu

Orteza dinamică lycra – o alternativă în tratamentul paraliziei cerebrale **41**

Sensory dynamic lycra orthosis - an alternative in the treatment of cerebral palsy **42**
Ligia Robănescu, Cristina Bojan

STUDII CLINICE / CLINICAL STUDIES

Invaliditatea neuropsihică și motorie la copiii cu afecțiuni perinatale ale sistemului nervos central **45**

Neuro-psychisal and motor disability in children with perinatal injury of central nervous system **53**
Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Cornelia Calcîi, Nadejda Lupusor, Ninel Revenco

Particularitățile clinice și molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare în Republica Moldova **63**

Clinical and molecular-genetic features of the neuromuscular pathologies in Republic of Moldova **68**
Victoria Sacară

PREZENTĂRI DE CAZ / CASE REPORTS

Accidentul cerebral vascular la copiii de vârstă mică: prezentare de caz clinic **75**

Cerebrovascular accident in young children: case study **80**
Cornelia Calcîi, Svetlana Hadjiu, Nineli Revenco, Nadejda Lupușor, Mariana Sprincean

Managementul pacientului cu Complexul Sclerozei Tuberoase, cu debut din perioada intrauterină **85**

Tuberous Sclerosis Complex with in utero onset – Patient management **90**
Gabriela Adriana Vișa, Viorela Cotârlă, Maria Cristina Dospinescu, Gabriela Ariadna Gavrilă

Invitație și apel către colegi **97**

Invitation and calling to colleges **97**

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI **99**
Redacția

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS **101**
Editorial Board

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP **104**

Istoria drogurilor la copii și adolescenți din preistorie până astăzi

History of drugs in children and adolescents from prehistory until present day

Constantin G. Lupu[1], Adriana Cojocaru[2]

REZUMAT

Descrierea unor practici de descoperire și folosire, cu dependență ale drogurilor cunoscute din preistorie, este o încercare pe care dorim să o parcurgem mai sistematic.

Ne folosim de multe surse în care prezentăm droguri cunoscute, etape importante în istoria acestor substanțe și efectele lor, analizându-le pe cele mai uzitate de copii și adolescenți. Articolul se referă și la prevenția și tratamentul dependențelor de drog.

Cuvinte cheie: droguri, dependență, copii, adolescenți, definiții OMS, de la botanică la chimie, sediile cerebrele ale dependenței, Războiele Mondiale ale opiului, dependețe profesionale, rolul Agenției Naționale Antidrog (ANA) din România, evidența focarelor, consumatorilor de droguri, posibilități de prevenție și tratamente antidrog.

ABSTRACT

The description of some practices that are known from prehistory of drug discovery and usage leading to addiction is an endeavour which we intend to make more systematically. We use many sources to present known drugs, important stages in the history of these substances and their effects, analysing the most used ones by children and adolescents. The article also covers the prevention and treatment of drug addictions.

Key words: drugs, addiction, children, adolescents, WHO definitions, from botany to chemistry, cerebral centres of addiction, World Opium War, occupational dependencies, the role of the National Anti-drug Agency (ANA) in Romania, evidence of outbreaks of drug users, prevention possibilities and anti-drug treatments.

ISTORIA DROGURILOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI DIN PREISTORIE PÂNĂ ASTĂZI

Omul a descoperit din preistorie efectele plantelor și otrăvurilor ciudate, cu efecte sedative, somnifere, halucinogene și toxice. Aceste subtanțe au fost foloste în ritualuri, la vânătoare și împotriva bolilor. Din început s-au constatat obișnuințe și dependențe de lichide fermentate (alcool), de fumigații, de toxice, etc. Acest subiect este vast, nu poate fi epuizat într-o prezentare, datorită diferitelor droguri cunoscute și a altor substanțe care apar zilnic. În prezent majoritatea drogaților se formează la vârste mici, când copiii și adolescenții se întâlnesc cu țigările, alcoolul sau cu aburi de nitrodiluanți etc.

România prin Agenția Națională Antidrog (A.N.A.), recunoaște o extindere a consumatorilor începând cu vârstele de 12-14-15 ani. Consumatorii tineri declară inițierile ocazionale sau impuse cu tutun, spirtoase și cu ,,moartea albă" care înseamnă opiul, canabisul (cel mai consumat), apoi ecstazy, ciuperci halucinogene, ketamina, cocaină, LSD, amfetaminele, narcoticele și etnobotanicele. Există liste cu cauzele care conduc spre capcana drogurilor, dar fiecare caz are o istorie proprie. În toată lumea dealerii, plasatorii, comercianții urmăresc cu precădere copiii și adolescenții pentru vânzări și captare spre dependența pe viață. Rețelele de droguri au multe ramificații care sacrifică permanent vieți umane. O știre recentă din presa noastră anunță că la București, în cartierul

1. Medic primar Neurologie și Psihiatrie Copii-Adolescenți, Centrul Medical Hipocrate Timișoara
2. Medic specialist Psihiatrie Copii-Adolescenți, Centrul de Sănătate Mentală pentru Copii și Adolescenți nr. 5, Timișoara.

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

1. MD, PhD, Pediatric Neurology and Psichiatry, Hippocrates Medical Centre, Timisoara
2. MD, Pediatric Psichiatry Specialist, No. 5 Mental Health Centre for Children and Adolescents, Timisoara

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

Ferentari, la Gara de Nord copii de 12-14 ani vând droguri, dar există și în alte zone, locuri de plasare. Sensul larg al noțiunilor de toxicoman, narcoman, dependent de drog include aspecte precum obișnuința cu alimente comune: zahăr, săruri, cu mirosuri, dar și dependența de obiecte, de persoane sau de surse virtuale etc.

Este cunoscut că selectarea de substanțe pe care unele organisme umane le însușesc din prima întâlnire, poate fi începutul unei repetări obișnuite apoi a dependenței.

Ramificațiile arborelui care ar reprezenta drogurile actuale pot să umple suprafețe uriașe și ar cere mult loc liber pentru a fi ocupat de noile invenții de droguri. De asemeni, clasificările drogurilor sunt multiple începând cu substanțele oferite permanent și oficial: tutunul, cafeaua, ceaiul, alcoolurile etc.

Personalul medical are contacte zilnice cu eterul, cloroforul, protoxidul de azot, benzodiazepine, etc. Între substanțele chimice utilizate pentru rezolvări medicale care devin droguri cu dependență amintim anestezicele generale care desființează funcțiile SNC. Ele induc analgezie, somn, suprimarea funcțiilor viscerale, relaxarea musculaturii striate: eterul, enfluranul, desfluranul, halotanul, curara, protoxidul de azot, xenonul, barbituricele, opiaceele: morfina, fentanil, petidina, codeina, mialginul, fortral și nitroglicerina.

Crearea dependențelor la aceste substanțe, vizează în primul rând producătorii, personalul medical și farmaceutic care le utilizează. Conceperea drogurilor chimice și vegetale continuă.

În decursul anilor a urmat etapa narcoculturilor, când oamenii au început să cultive plante care deveniseră droguri cunoscute. Practicile culegerii la cultivatorii narcodrogurilor (mac, ciuperci, cânepa, etc) au conștientizat posibilitatea de a supune și dirija utilizatorii acestor droguri. Astfel s-a trecut de la dominarea din triburi sau din grupuri mici, la populații din ce în ce mai mari. Practicile de cultivare - producție, comercializare, utilizare în proporții crescânde, au creat utilizatori cu dependență, situația devenind endemică în diferite zone, chiar la populații din ce în ce mai mari.

În era industrială, în Europa s-au dezvoltat producțiile în serii mari (textile, metale, chimicale, armament, etc.) devenind necesare piețe de desfacere.

Teritoriile mari populate masiv precum India și China ofereau perspective de cuceriri, având potențial comercial uriaș. Dar expansiunea occidentală s-a întâlnit cu neîncrederea și refuzul dinastiei Qing de a accepta mărfurile europene, susținând că ei trăiesc în pace și au toate cele necesare. Negocierile nu progresau, iar britanicii, francezii, rușii și americanii au căutat o poartă de intrare în imperiul chinez.

Știind că opiul era utilizat în China din timpul dictaturii Ming, deci era căutat de peste 15% din chinezi, britanicii au început din anul 1781 vânzările opiului în cantități mari, iar între 1821-1857 vânzările au crescut de cinci ori. Drogul era produs sub monopol britanic în ținutul Bengal din India. Scopul englezilor și aliaților era să neutralizeze populația și armata chineză. Ministrul englez de externe Lord Palmerston a inițiat Primul Război al Opiului din anii 1839-1842 dintre Anglia și dinastia Qing, câștigat de englezi, care au ocupat zonele Canton, Hong-Kong, Macao. Acest război a fost sfârșitul izolării Chinei și începutul istoriei moderne chineze.

Al doilea Război al Opiului (anii 1856-1860) dintre forțele navale și terestre anglo-franceze, susținut de USA și Rusia, a fost declanșat tot de motive comerciale și de dominare. Armatele chineze slab pregătite, fără dotări militare au fost înfrânte, fiind și sub dependența de opium. Aliații occidentali cereau dinastiei Qing, deschiderea întregului teritoriu chinez pentru comerț și ocuparea mai multor zone strategice. Învingătorii occidentali au putut să pună stăpânire pe întreg teritoriul continentului chinez, inclusiv pe capitala Peking și pe Orașul Interzis-sfânt pentru chinezi. După acest război peste un sfert din populația Chinei era blocată de dependența de opium. Strategia drogării populației și armatei chineze a învins, iar dinastia Qing a trebuit să legalizeze comerțul cu opium. Accesul la mătasea și porțelanurile, la toate bogățiile, producțiile și la sclavii asiatici era deschis.

Exemple despre invazia drogurilor începută în America anilor 1500 de conchistadori, a fost aplicată în secolul XIX în Asia, dar continuă să dea roade și în prezent la alte populații umane, devenind pericol mondial.

Un parcurs deosebit în istoria drogurilor l-a avut cocaina care a fost folosită dea lungul mileniilor de populațiile amerindiene. Prof. O.C. Mungiu ne-a prezentat în anul 2016 "Odiseea cocainei", drog care a circulat în lume sub numele de drogul „minune" (wonder drug), dar și ca drogul „murdar" (dirty drug). Europenii s-au întâlnit cu primele plante arborescente Erithoxylum coca numită și „Topa Coca"," Mama Coca" după anul 1500. Această plantă crește în Munții

Anzi din America de Sud (Peru, Bolivia și Columbia). Aici frunzele de coca erau folosite cu mult înaintea erei noastre. Prin mestecarea acestor frunze, incașii nu simțeau durerea, coca având efect anestezic, nici oboseală, nici arsurile soarelui și nu aveau nevoie de somn. Conchistadorii au impus-o amerindienilor pentru a-i forța să lucreze fără răgaz la exploatările de aur și argint. Folosirea cocainei s-a folosit în continuare. În Evul Mediu și în continuare în razboaiele mondiale și în cele actuale, cocaina era și este administrată militarilor pentru a porni la atac.

Amintim pe S. Freud care a experimentat cocaina pe propriul organism, afirmând că „substanța îmbunătățește starea de spirit". Având neoplasm al limbii, S. Freud a notat că „în doze mici cocaina combate depresia și indigestia", folosind-o până în ultima zi de viață. Alți consumatori celebri au fost: August Rodin, Jules Vernes, H. G. Wells, Thomas A. Edison, actrița Sarah Bernhardt, președintele USA- W. McKenley, savantul Albert Einstein, poetul Baudleair era dependent de relații cu femei, compozitorul Hector Berlioz care a compus Simfonia Fantastică descriind halucinațiile cu suferințele unui drogat care-și traiește propria înmormântare pe muzica unui marș funebru.

În secolul XX Cocaina a devenit drogul "principal", cu utilizare în creștere, fiind folosită ca pâinișoare ori pulbere pentru inhalare sau în amestec cu vin.

Multe personalități de rang înalt au folosit-o: miniștri, regina Victoria a Marii Britanii, regele Spaniei, regina Portugaliei chiar și Papa Leon al XIII-lea, care avea mereu asupra sa "vinul lui Mariani". Cocaina se promova pentru că ,,înlocuiește hrana, transformă lașul în erou, tăcutul în elocvent" și îl face pe suferind insensibil la durere.

Desigur au apărut dependenți de cocaină care utilizau doze crescânde. Unii încercau să scape de această dependență ca de exemplu Sigmund Freud utilizând morfina restul vieții.

În ultimii ani ai secolului XIX, cocaina era prezentă în băuturi, unguente, chiar și în margarină. Vinul cu cocaină a lui Mariani în Europa și al farmacistului John Stith Pamberton din Atlanta USA erau la modă. Palmerton a înlocuit ulterior vinul cu o soluție de extract din nuci de cola. Acest extract conținea cofeină. Astfel apărea o nouă combinație a cocainei.

Ca pudră (pulbere) pură, cocaina este utilizată la prizare sau la fumat, în amestec cu marijuana.

După 1975 a apărut pulberea "crack", adică o pudră concentrată cu absorbție rapidă, având potențial ridicat pentru dependență. S-au constatat efectele toxice cardiovasculare, hepatice și psihiatrice: paranoia, halucinațiile, comportamente antisociale cu agresiuni și crime.

În anii 1914 și 1920 s-a interzis utilizarea cocainei în USA, ceea ce a crescut prețurile drogului și dezvoltarea comerțului negru. În continuare au apărut combinații de cocaină cu alcool: „cocaetilen". Această formulă este foarte neurotoxică și hepatotoxică.

Prin anii 1976-1978 varianta crack s-a răspândit în USA, apoi în celelalte continente.

,,Crack" se absoarbe rapid în cantitate mare având potențial rapid de adicție.

În secolul XX s-a realizat și combinarea cocainei cu heroina cu aceleași efecte rapide toxice și de dependență.

Specialiștii știu că agresiunea cocainei continuă fără să știm cum poate fi oprită. Prin grija chimiștilor au apărut substanțe înrudite cocainei care au invadat libertatea oamenilor.

La sfârșitul secolului XIX a fost sintetizată și utilizată amfetamina ca simpaticomimetic, iar din 1933 au fost descrise toxicomania și dependența la această substanță: are efecte stimulatoare euforizante, înlătură senzația de oboseală și scade apetitul, simptome care conduc la un pattern de consum compulsiv.

Se comercializează preparate în tablete, pulbere, injectabilă sau forma "ice" pentru fumat, cu diferite denumiri ca "joba" ("crazy medicine", WY, ice, toate colorate și aromatizate).

Amfetamina desparte consumatorul de obligațiile zilnice, de școală, de serviciu, de familie. În evoluție consumatorul cere creșterea dozelor fiind dominat de dependența și starea de "craving" adică de dorința intensă de a retrăi efectele amfetaminice.

În anii 2014-2015, mass-media din Anglia, a descris practicarea maratonului sexual, un curent sexual nou care făcea ravagii la Londra.

Serviciul Național de Sănătate din UK a descris în cazurile "asimilarii unor cantități periculoase de droguri" urmate de partide de sex de până la 72 de ore cu parteneri multipli.

Se utilizează pulberile de cocaină și amfetamină sau metadonă, presărată pe vulva și vaginul fetelor, ceea ce produce o excitare și necesitate de satisfacție numita chimsex, urmată de zile întregi în care fac sex cu 5 sau mai mulți parteneri, fetele nu dorm, și nu mănâncă.

Aceste situații au apărut după practicile sexuale datorate consumului de alcooluri concentrate din anii anteriori. Sunt și cazuri în cadrul chimsexului se

produc complicații mintale, apărând tulburări anxioase, depresie, convulsii și psihoze halucinatorii.

La scăderea dozelor sau la sevraj apar tulburări psihotice paranoide, agresivitate, stereotipii, halucinații tegumentare etc, ceea ce induce folosirea de benzodiazepine pentru liniștire. Consumul de amfetamine în sarcină poate conduce la malformații congenitale.

Metilfenidatul (Ritalin. MFD) este o substanță foarte asemănătoare cu cocaina, având efecte identice, dar mai puternice, acționând prin aceleași mecanisme de deblocare a dopaminei în creier. Metilfenidatul-MFD - a fost descoperit din întâmplare în anul 1955 de chimistul L. Panizzona. Deoarece prima încercare a efectelor a făcut-o soția descoperitorului: Rita, substanța a primit numele Ritalin. Efectul principal este contrar așteptărilor, liniștitor și nootrop. MFD este un drog care crează adicție psihică, fizică și sindrom de sevraj. În combinație cu puțin alcool MFD induce comă și deces. Ritalinul a fost socotit un panaceu al vieții psihice. S-au creat localități și insule în care era folosit ca medicamentul universal al vieții fericite. După estimări oficiale, în USA se iau zilnic 330 milioane tablete de Ritalin. Apropiată de metilfenidat având mecanisme de acțiune identice, este Atomoxetina (Straterra) care este prezentată de Alexandru Trifan (2006) ca inhibitor specific de recaptare a noradrenalinei, fiind similar ca structură cu fluoxetina nefluorinată, având eficiență extinsă în tratamentele ADHD și în intelectele liminare. Straterra nu este semnalată ca drog cu evoluție spre dependență, dar produce depresie și risc suicidar la adolescenți cât și repercursiuni pe cord și ficat.

Tot din plante se utilizează si cofeina, fiind o raritate scumpă în evul mediu european. Boabele de cafea erau aduse din lumea arabă, pe traseele drumului mătăsii. Astăzi boabele sunt recoltate de pe suprafețe mari de cultură, cafeaua fiind un stimlent al voiciunii mentale și a performanței fizice, deci este un tonic al SNC.

Copiii și adolescenții trebuie ținuți la distanță de acest stimulent care produce efecte de obișnuință-cerință și dependență de doze crescute. Substanța extrasă și purificată din boabele de cafea și sintetizată chimic: Cofeina o găsim în multe preparate medicale sau ca pulbere albă cristalină, fiind căutată pentru utilizare ca atare sau în combinație cu alte droguri. Cofeina produce stare vigilă și perturbă ciclul somn/veghe producând insomnii. De asemenea, induce tahicardie, irascibilitate și comportamente disociale. Este cunoscut că efectul cofeinei acționează prin ”dezafectarea (ocuparea și blocarea) receptorilor de adenozină A1 și A2 din neuronii centrali, incapabili să distingă între molecula de cofeină și cea de adenozină”.

Există studii americane, japoneze și europene despre rolul și dezavantajele utilizării cofeinei; toate aceste studii atrag atenția asupra dependenței de cofeină în special în combinație cu fenacetina sau/și cu paracetamolul. La noi sunt cunoscute persoane care folosesc 10-20 tablete/zi de antinevralgice, fasconal etc. Toți acești dependenți încep să utilizeze cofeina din adolescență sau din tinerețe. Efecte asemănătoare cofeinei le întâlnim la utilizatorii de efedrină.

Căutarea și folosirea drogului a fost un pas necesar pentru mulți copii și tineri cu perioade dificile de viață. Continuând practicile ancestrale de inhalare a diferitelor fumigații, mulți utilizatori din medii paupere din toate continentele au apelat la inhalarea de substanțe volatile începând cu mirosul de urină, de petrol, de gaze de ardere și de eșapament, apoi la nitrodiluanții volatili care se puneau în pungi de hârtie sau plastic. Între anii 1980-1996 au fost mulți astfel de inhalatori și pe străzile noastre. Știm că unii dintre copii inhalatori au devenit adulți inhalatori. Se utilizează nitrodiluanți din sticluțele de aurolac, de la care acești inhalatori au primit numele de „aurolaci”.

În viața sportivă s-au folosit multe droguri: dintre care cele mai stimulatoare dopaje se obțin cu Medoniu – ceea ce conduce la excluderea din viața sportivă.

DROGURI ȘI DROGAȚI PE TERITORIUL ROMÂNIEI

Se cunosc multe informații despre folosirea drogurilor pe teritoriul României. Ritualurile geto-dacilor constau în fumigații din tămâie de brad sau cu semințe de canabis (în corturi închise). Se știa că nu este bine să dormi într-un lan de cânepă, nici lângă cânepă cosită. Laptele stors din cânepă, amestecat cu frunzele acestei plante, este numit și astăzi „fulfa”. Acest suc se folosește și acum la sate pentru prepararea ,,mucenicilor”. Scriitorul Andrei Oișteanu a publicat materiale despre utilizarea și dependența strămoșilor daci legate de fierturile din pelin (absinthus oficinalis) care este un drog halucinogen puternic și stimulent, fiind folosit și în prezent de dansatorii călușari, deoarece le permite eforturi și salturi înalte.

Se cunoaște că în practicile populare se foloseau plante cu efect psihotrop, dintre care cea mai cunoscută este mătrăguna, care poate fi și stimulantă și

otravă letală. Extrasul de Atropa Belladona era folosit în istorie ca medicament antispastic și pentru a se obține midriaza fetelor sau pentru otrăviri.

Din secolele de la începutul celui de-al doilea mileniu mai ales din timpul marilor migrații și năvăliri de la răsărit, au trecut peste teritoriile țării noastre multiple popoare precum sciții, mongolii, slavii, goții, vizigoții și alte triburi germanice, popoarele turamiice: polovtienii , turco-tătarii, hunii, maghiarii, ungurii, țiganii, etc. Fiecare a avut drogurile sale și au lăsat sau au impus obiceiuri și practici de utilizare a preparatelor sălbatice.

În perioada fanarioților, domnitorii greci numiți de sultani aduceau obiceiul Axion-ului adică a folosirii opiului. Se știe că domnitorul Grigore II Ghica a murit de supradoză. Este cunoscut că ienicerii turci au băut opiu pentru curaj în lupte, același drog îl primeau și oștenii moldoveni. Domnitorul renascentist Dimitrie Cantemir a băut toată viața Axion. Din cultura rurală se știe că vrăjitoarele țigănci ofereau extrase din bulbi și semințe de crin sau din planta numită năvalnic ca excitanți sexuali.

În perioada interbelică (1918-1942) și în continuare avem mărturii scrise despre consumatorii de droguri de la noi. Mircea Eliade a venit din India cu droguri „pentru ușurarea gândirii: canabis și opiu". Alexandru Odobescu era morfinoman din tinerețe, folosea laudanum (opiu dizolvat în alcool) din cauza căruia s-a sinucis. Poetul craiovean Macedonski fuma hașiș cu pipa, fiind primul care și-a descris toxicomania; Mihai Eminescu a fost tratat de Dr. Alex Șuțu cu morfină; Mateiu Caragiale își descria în „Crai de Curtea Veche" folosirea magiunului cu excitanți; poetul Ion Barbu (Barbilian) împreună cu Tudor Vianu și Ion Vinea foloseau eter și cocaină „săptămânal"; actorul Emil Botta și Nichita Stănescu erau alcoolici și morfinomani, iar Mircea Cărturescu și vestitul poet Emil Brumaru sunt cafeinomani din epoca Ness-cafe. Dintre medicii cunoscuți mai amintim pe Gh. Marinescu care a testat bromurile socotite în timpul său panacee. A devenit dependent și a avut puterea să renunțe când au apărut simptome de bromism. Ed. Pamfil s-a supus la Paris pentru scurt timp unor doze de mescalină cu scopul de a descrie trăirile patologice induse de drog, posibil identice cu cele din psihoze.

Între anii 1960-1970, a ajuns la noi LSD-ul cu mișcarea Hippy și a cooptat tineri elevi și studenți. În anii 1970-1985 tinerii români, elevi și studenți, nu aveau voie să călătorească în occident, dar au venit vizitatori din Germania, mai ales la Timișoara, Sibiu și Brașov. De la aceștia s-a preluat obiceiul drogării cu benzodiazepine (napoton și diazepam) cu alcool (vodca). Se obțineau efecte blocante ale SNC, halucinații, practicarea actelor sexuale necontrolate, suferințe digestive, hepatice și respiratorii. Am participat la stoparea extinderii acestor practici, dar știm câteva dintre fostele eleve, care au plecat în RFG fiind dependente pe viață, și au murit prin drogare.

ZBOR DEASUPRA UNUI CUIB DE DROGURI

Pornim de la constatarea oficială ANA că drogurile se consumă la noi la vârstă din ce în ce mai fragedă. Centrala drogurilor din România este cunoscută, dar nu poate fi desființată. Ne referim la marele cartier de romi numit Ferentarii Bucureștiului, în care se vând și se utilizează major drogurile actuale. Acolo totul este mascat de gunoaie și barăci insalubre, iar autoritățile nu pătrund niciodată. Dintre localnici, nimeni nu lucrează. Condițiile de viață sunt mizere, adulți și copii neșcolarizați, fumează, stau pe carosabil și așteaptă clienții pentru droguri sau partidele din barăcile „de toleranță" cu fetițe, fete și femei pregătite pentru discuții și prestații. Fiecare dealer sau plasator se laudă cu marfa sa vămuită și înmulțită cu făină sau talc, chiar cu praf. Mulți vânzători sunt copii de 12-14 ani (nu au răspundere penală, ei „ se joacă" de-a vânzătorii). Prețurile sunt fixe și foarte mari, fără reduceri. Numai clienții vechi și cunoscuți au dreptul la târguială. Drogul „ Dom Perignon" este foarte căutat fiind un produs mixat și scump, ca și noul drog „Ab - Chininaca".

Ziua se joacă table, barbut, se mânuiesc smartphonuri, iar seara se consumă alcooluri distilate în cârciumi obscure. Deseori sunt încăierări între clanuri. Filiala cea mai cunoscută a Ferentarilor este la gara București Nord, apoi zonele Centrul Vechi, Băneasa, Herăstrău, Piața Romană, cartierele Crângași, Drumul Taberei, Militari.

La noi drogurile ajung din China, filiera Orientului Apropiat, dar și din Tunisa sau Venezuela. Conform ANA, în București se consumă circa 4 kg drog într-o zi. Adolescenții și tinerii din România afirmă că peste 25% au încercat droguri. Cel mai consumat și mai accesibil este canabisul, numit „iarbă", urmat de Ecstasy, ciuperci halucinogene, ketamină, cocaină, LSD etc.

După ANA, motivele pentru care copiii și adolescenții cad în capcana drogurilor între 12-14

ani sunt problemele de familie, influența anturajului și dorințele de a încerca și a trăi senzații tari. Drogul KAT, provine din Somalia, ruta Etiopia - Grecia și are un preț foarte ridicat în București. Acest drog se cere administrat de câteva ori pe zi - produce rapid dependență și distruge ireversibil SNC și celelalte viscere. Altă filieră este Maroc-Spania-Olanda-România.

MĂSURI DE PREVENȚIE ȘI TRATAMENTE ÎN UTILIZAREA DROGURILOR

Protecția de droguri a copiilor și adolescenților pretinde o strategie națională și mondială în cadrul unor măsuri sociale și educative coordonate de organizații statale și internaționale. Aceste măsuri sunt greu de realizat deoarece organizațiile producătorilor și comercianților, având bani și rețele de informare, anihilează legi și măsuri antidrog. Cu toate că OMS a declarat ca boli, dependențele de droguri, nu s-au găsit încă tratamente specifice pentru acest vast capitol.

În ultimii ani dependențele s-au extins spre aparatura electronică care a creat multiple dependențe virtuale. În China se produc cele mai multe laptopuri din lume, deci tineretul și populația au acces la generații noi și complexe de aparatură. Acolo sunt și cei mai mulți dependenți din lume de aceste aparate. Astfel accesul la aparatura electronică scoate din școli, universități și din câmpul muncii, tot mai mulți dependenți, care consumă banii de asistență socială, deci sărăcesc statul. S-au înființat Spitale Militare care „tratează" cu duritate, privări, dar și cu școlarizarea tinerilor dependenți. Rezultatele acestor instituții medico-militare sunt slabe, cu toate că spitalizarea durează între 6 luni și 2 ani.

Reținem că în anul 1932 a fost descris Sindromul Bayer (medic german) cuprinzând simptomele create de droguri. Acest sindrom constă din stări delirante și subconfuze, irascibilitate, acte psihomotorii urmate de amnezie care conduc la furturi și agresiuni.

Practicile noastre de psihologie medicală, psihiatrie de copii și adolescenți, de sociologie, psihopedagogie și școlile vârstelor școlare, nu pot să rezolve aceste disabilități severe, diferite de la un subiect la altul. Suntem împuterniciți să găsim soluții pentru fiecare caz după vârsta, locul și calitatea familiei sau asistenților maternali din teritoriu. Una din măsurile posibile la noi ar fi scoaterea din mediul urban și strămutarea în mediul rural, liniștit, fără grupuri de drogați sub ocrotirea familior sau a rudelor. Încercările de tratamente prin somnoterapie, măsuri sofrologice, hipnoză, psihoterapii comportamentale sau yoga se încearcă în multe situații care cer un suport material, afectiv - emoțional foarte activ. Din punct de vedere al medicamentelor, s-au încercat dublarea și înlocuirea unui dorg cu doze mai mici din altă clasă de droguri, dar s-a ajuns la dubla dependență.

Conform articolului doamnei Monica Georgescu din 18 mai 2017 la a V-a ediție a Conferinței Naționale de Adicție organizată de ANA, Societatea Română de Adicție și UMF Carol Davila București cu tema „Substanțe psihotrope - risc de abuz și dependență" , din 20-22 aprilie 2017, la această manifestare bucureșteană s-a discutat despre „mai mulți factori cu ajutorul cărora se poate face diferențierea de persoane cu risc de consum și dependenți de drog", conform chestorului Sorin Oprea, directorul ANA, „acest risc de consum poate fi identificat încă din copilăria timpurie, după trăsăturile de personalitate sau temperament care plasează anumiți copii la risc crescut pentru a dezvolta un comportament de consum". În cadrul unei sesiuni speciale moderată de Dr. Cristina Hudița reprezentanta Societății Române de Adicție și de Dr. Ileana B. Antonescu de la Centrul Național de Sănătate Mintală și Luptă Antidrog București, au fost analizați factori de risc și protecție în rândul adolescenților. Conform unui studiu efectuat de acești specialiști s-a stabilit că „la nivel individual, băieții prezintă mai multe șanse de a dezvolta comportamente adictive". Specialiștii în neuropsihiatria copilului și adolescentului știu că tinerii cu diagnostic de dizabilități care folosesc tratamente antalgice și sedative, dar și cei cu diferite grade de întârziere mentală, sunt copii și adolescenții cu risc adictiv, care au nevoie de specialiști și tratamente specifice stărilor respective de sănătate. Acest tip de intervenții este un domeniu de început și în literatura de specialitate.

Din anii 2009-2010 se utilizează și la noi opioidul parțial agonist și antagonist legat de receptorii cerebrali, având efecte lent reversibile numit Buprenorfina, alcaloid, oferit în comprimate sublinguale, care șterge nevoia brutală și imediată de opioide. Dozele se ajustează la subiecți care trebuie monitorizați și după cura de tratament. Încă nu avem date în timp despre efectele acestor substanțe. Așa cum apar permanent droguri noi, ar fi timpul să avem în folosință și antidroguri medicale. Noile atacuri cu droguri substanțe

sau droguri virtuale care creează dependență imediată (Krack sau Balena albastră) ne atenționează că există tendințe distructive și ucigașe ale acestor producători care se adresează populației mondiale.

CONCLUZII

Este continuată producția de droguri cunoscute și droguri noi. Drogurile chimice, toxice din industrie și drogurile virtuale recente sunt programate să producă rapid dependență și crează mulți utilizatori, încât se conturează tendința de genocid uman prin folosirea unor strategii cu efecte verificate până în prezent. Așteptăm reacția umanitară a guvernelor, a specialiștilor și chiar a armatelor, care să stopeze avansarea „morților albe" pe pământ.

*
* *

HISTORY OF DRUGS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM PREHISTORY UNTIL PRESENT DAY

Man has discovered from prehistory the effects of strange plants and poisons, with sedative, sleeping, hallucinogenic and toxic effects. These substances have been used in rituals, hunting and as treatment in diseases. From the beginning habits and dependence on fermented liquids (alcohol), on fumigation, on toxic substances, etc. have been found. This topic is vast, it cannot be exhausted in a presentation due to the various known drugs and other substances that appear daily. At present, the majority of drug users start at younger ages when children and adolescents get to know cigarettes, alcohol, or nitro-thinners.

Romania through the National Anti-Drug Agency (NAA), recognizes an expansion of consumers starting with the ages of 12-14-15 years. Young consumers declare the occasional or imposed initiations consisting in tobacco, spirits and "white death", which means opium, cannabis (the most consumed), then ecstasy, hallucinogenic fungi, ketamine, cocaine, LSD, amphetamines, narcotics and ethnobotanicals. There are lists of the causes leading to the drug trap, but each case has its own history. Throughout the world, dealers, marketers, retailers mostly target children and adolescents for sales and capture into life reliance. Drug networks have many ramifications that permanently sacrifice human lives. A recent piece of news from our mass media announces that in Bucharest, in the Ferentari district, at the North Train Station, children aged 12-14 sell drugs, but there are other dealing places in other areas, too. The broad meaning of the notion of drug addict includes aspects such as familiarity with common foods such as: sugar, salts, with odours, but also dependence on objects, people, or virtual sources, etc. It is known that the selection of substances that some human organisms assimilate from the first encounter may be the beginning of a regular repetition and then of addiction.

Branches of the tree that would represent the current drugs can fill huge areas and would require a lot of space to be occupied by new drug inventions. Drug classifications are also multiple, starting with substances that are permanently and officially offered: tobacco, coffee, tea, alcohol, etc.

Medical staff has daily contacts with ether, chloroform, nitrous oxide, benzodiazepines, etc. Among the chemical substances used for medical purposes that become addictive drugs, we mention the general anaesthetics that abolish the CNS functions. They induce analgesia, sleep, suppression of visceral functions, relaxation of striated muscles: ether, enflurane, desflurane, halothane, curare, nitrous oxide, xenon, barbiturates, opiates: morphine, fentanyl, petidine, codeine, mihaline, fortral and nitroglycerin.

Creating addictions to these substances primarily targets manufacturers, medical and pharmaceutical staff that use them. The process of conceiving chemical and vegetal drugs continues. Over the years the narcoculture stage followed, when people began to cultivate plants that had become known drugs. The practices of harvesting in growers of narcotic drugs (poppy, mushroom, hemp, etc.) threw light on the possibility of subjecting and directing the users of these drugs. Thus, we see a transition of the domination from tribes or small groups to ever larger populations. Practices of growing, production, marketing, use in increasing proportions have created

addictive users, becoming endemic in different areas, even in larger populations.

In the industrial age, productions in large series (textiles, metals, chemicals, weapons, etc.) have grown in Europe, thus market outlets became necessary. Large territories with massive populations such as India and China offered conquering prospects, with huge commercial potential. But Western expansion met with Qing dinasty's distrust and denial of accepting European goods, claiming they live in peace and have everything they need. Negotiations did not progress, and the British, the French, Russians and Americans have sought an entry gate into the Chinese empire.

Knowing that opium was used in China during the Ming dictatorship, and it was sought by over 15% of Chinese people, in 1781, the British began the opium sales in large quantities, and between 1821-1857 sales rose fivefold. The drug was produced under a British monopoly in the Bengal Land of India. The purpose of the English and Allies was to neutralize the Chinese population and army. British Foreign Minister Lord Palmerston initiated the First Opium War between 1839 and 1842 between England and the Qing Dynasty, which was won by the English, who occupied Canton, Hong Kong and Macao. This war was the end of China's isolation and the beginning of modern Chinese history.

The Second Opium War (1856-1860) between Anglo-French naval and land forces, supported by the USA and Russia, and the Qing Dynasty was also triggered by commercial and domineering motives. The poorly prepared Chinese armies, with no military equipment, were defeated, being also under opium dependence. Western allies called for the Qing Dynasty to open the entire Chinese territory for trade and occupied more strategic areas. Western victors have been able to take possession of the entire Chinese continent, including the Peking capital and the Forbidden City which was sacrosanct for the Chinese. After this war, over a quarter of China's population was blocked by opium dependence. The strategy of making the Chinese population and the Chinese army dependent on drugs has defeated, and the Qing Dynasty has legalized opium trade. Access to silk and porcelain, to all riches, productions and Asian slaves was open.

Examples of the drug invasion that began in America in the 1500s by conquistadors were applied in the nineteenth century in Asia, but continue to bear fruit to other human populations, becoming a global threat. A particular path in the history of drugs has been cocaine that has been used for centuries by American populations. Prof. O.C. Mungiu presented us in 2016 "Cocaine Odyssey", a drug that circulated around the world under the name of "wonder drug", but also known as a "dirty drug". Europeans met the first Erithoxylum coca called also "Topa Coca", "Mama Coca" after the year 1500. This plant grows in the Andes Mountains in South America (Peru and Bolivia, Colombia). Here the coca leaves were used long before our era. By chewing these leaves, the Incas did not feel the harsh pain since coca had anaesthetic effects, neither did they feel fatigue, or sunburn, and they did not need sleep. The conquistadors imposed this plant to the Amerindians to force them to work without delay on the gold and silver exploits. The cocaine has continued to be used after that period. In the Middle Ages and then in the world wars and in the current wars, cocaine was and is being given to the military to start the attack.

We must mention S. Freud who experienced cocaine on his own body, saying that "the substance improves the mood". Suffering from a neoplasm of the tongue, S. Freud noted that "in small doses cocaine counteracts depression and indigestion" and he used it until the last day of his life. Other celebrities were August Rodin, Jules Vernes, H. G. Wells, Thomas A. Edison, actress Sarah Bernhardt, US President W.M. Kinley, Albert Einstein; the French poet Baudelaire who was also dependent on relationships with women, composer Hector Berlioz who composed the Fantastic Symphony describing hallucinations with the sufferings of a drug addict who lives his own funeral on the music of a funeral march.

In the 20th century, cocaine has become the "main" drug, being used increasingly, either as a little loafs of bread or as powder for inhalation or in combination with wine. Many high-ranking personalities used it: ministers, Queen Victoria of Great Britain, the king of Spain, the queen of Portugal, and even Pope Leo XIII, who always had his "Mariani's wine" with him. Cocaine promoted itself as "replacing food, turning coward into hero, the silent into an eloquent" and making the sufferer feel insensitive to pain.

Of course, cocaine addicts who used rising doses appeared. Some have tried to get rid of this addiction, such as Sigmund Freud, who used morphine for the rest of his life. In the last years of the nineteenth

century, cocaine was present in beverages, ointments, even margarine. Mariani's cocaine wine in Europe and of the pharmacist John Stith Pamberton from Atlanta, USA were trendy. Pamberton later replaced the wine with a solution of extract from cola nuts. This extract contained caffeine. Thus a new combination of cocaine appeared. As pure powder, cocaine is used for sniffing or smoking, mixed with marijuana.

After 1975, the "crack" powder appeared, that is a fast-absorbed concentrated powder with a high potential for dependence. Cardiovascular, hepatic and psychiatric toxic effects were found: paranoia, hallucinations, anti-social behaviours with aggression and crimes. In 1914 and 1920, cocaine use was banned in the United States, which increased drug prices and the development of black trade. Combinations of cocaine with alcohol: "cocaethylene" have emerged. This formula is very neurotoxic and hepatotoxic.

In the years 1976-1978 the crack spread across the USA, then to the other continents. "Crack" is quickly absorbed in a large amount, having a rapid addictive potential. In the 20th century, a combination of cocaine and heroin was developed with the same rapid toxic and addictive effects. Specialists know that cocaine aggression continues without knowing how to stop it. Through the care of chemists, cocaine-related substances have invaded people's freedom.

At the end of the 19th century, Amphetamine was synthesized and used as sympathomimetic, and since 1933 drug addiction and dependence have been described: it has euphoric stimulating effects, removes the feeling of fatigue and lowers the appetite, symptoms that lead to a pattern of compulsive consumption. Tablets, powder, injectable, or "ice" smoking, with different names like "crazy medicine", WY, ice, all coloured and flavoured, are marketed. Amphetamine separates the consumer from daily, school, service, family obligations. In evolution, the consumer requires the increase in the dosage, being dominated by the dependence and the state of "craving, i.e. the intense desire to relive the amphetamine effects.

In the years 2014-2015, mass-media in England described the practice of sex marathon, a new sexual raid that was raging in London. The UK National Health Service has described cases of "assimilation of dangerous drug quantities" followed by sex parties up to 72 hours with multiple partners. Cocaine and amphetamine or methadone powders are used on the vulva and vagina of the girls, which produces an excitement and satisfaction, called chimsex, followed by whole days in which they have sex with 5 or more partners, while the girls neither sleep, nor eat.

These situations have arisen from sexual practices due to the consumption of concentrated spirits from previous years. There are also cases of chimsex that cause mental complications, resulting in anxiety disorders, depression, seizures and hallucinatory psychoses. Paranoid psychotic disorders, aggressiveness, stereotypes, skin hallucinations, etc., occurring in decreasing doses or withdrawal, which induces the use of benzodiazepines for tranquillity. The use of amphetamines in pregnancy can lead to birth defects.

Methylphenidate (Ritalin, MFD) is a substance very similar to cocaine, having identical but stronger effects, acting through the same mechanisms of dopamine release in the brain. Methylphenidate - MFD - was discovered by chance in 1955 by the chemist L. Panizzona. Because the first test of the effects was made by the discoverer's wife, Rita, the substance was named Ritalin. The main effect is contrary to expectations, soothing and nootropic. MFD is a drug that creates psychic and physical addiction, and withdrawal syndrome. In combination with little alcohol MFD induces coma and death. Ritalin was considered a panacea of psychic life. Localities and islands were created where it was used as the universal medicine of happy life. According to official estimates, in the US, 330 million Ritalin tablets are taken daily. Close to methylphenidate, with similar mechanisms of action is Atomoxetine (Straterra), which is presented by Alexandru Trifan (2006) as a specific noradrenaline recurrent inhibitor, similar to the nonfluorinated fluoxetine structure, having extensive efficacy in ADHD and liminal intellects. Straterra is not reported as addictive drug but produces depression and suicide risk in adolescents as well as repercussions on the heart and liver.

Caffeine is also extracted from plants. It was an expensive rarity in the European Middle Ages. Coffee beans were brought from the Arab world along the Silk Road. Today, the beans are harvested from large areas of culture, coffee is a stimulant of mental alertness and physical performance, so it is a CNS tonic.

Children and adolescents should be kept at a distance from this stimulus that produces habit-

demanding effects and increased dose dependence. The substance extracted and purified from coffee beans and chemically synthesized, Caffeine is found in many medical preparations or as a white crystalline powder, being sought for use as such or in combination with other drugs. Caffeine produces vigilant state and disturbs the sleep/wake cycle producing insomnia. It also induces tachycardia, irritability and dissociative behavioors.

It is known that the effect of caffeine acts by "deactivating (occupying and blocking) adenosine A1 and A2 receptors in central neurons unable to distinguish between the caffeine molecule and adenosine molecule." There are American, Japanese and European studies about the role and disadvantages of using caffeine; all these studies draw attention to caffeine dependence, especially in combination with phenacetin and/or paracetamol. We know people who use 10-20 tablets / day of antineuralgics, fasconal, etc. All these addicts begin to use caffeine from adolescence or youth. Caffeine-like effects are encountered by users of ephedrine.

Searching for and using the drug was a necessary step for many children and young people with difficult times of life. Continuing the ancestral inhalation practices of various fumigations, many users from all over the world have used inhalation of volatile substances starting with the smell of urine, oil, burning and exhaust gas, then volatile nitro thinners which were put in bags or plastic bags. Between 1980 and 1996, there were many such inhalers on our streets. We know that some inhaling children have become inhaling adults. Nitro - thinners are used from the "Aurolac" bottles, therefore these inhalers have been named "Aurolaci".

In sports life, many drugs have been used: of which the most stimulating doping is achieved with Medonium - which leads to exclusion from sports.

DRUGS AND DRUG ADDICTS ON THE TERRITORY OF ROMANIA

There is a lot of information about the use of drugs on Romanian territory. The Geto-Dacian rituals consisted of fumigations of fir incense or cannabis seeds (in closed tents). It was well known that it was not good to sleep in a hemp field beside mown hemp. The milk squeezed from hemp, mixed with the leaves of this plant, is also called "fulfa" even today, and this juice is now used in the villages for the preparation of the "martyrs". Writer Andrei Oişteanu published materials about the use and dependence of the Dacian ancestors on the wormwood (absinthus oficinalis) which is a powerful and stimulant hallucinogenic drug, and is currently used by the rookie dancers (in Romanian=calusari), because it allows them to make great efforts and jumps.

It is known that folk practices used plants with a psychotropic effect, of which the most famous is the lavender which can be both stimulating and a lethal poison. The Atropa Belladona extract was used in history as an antispasmodic medicine as well as to provide girls' mydriasis or for poisoning.

From the beginning of the second millennium, especially during the great migrations and invasions of the East, several peoples such as the Scythians, Mongols, Slavs, Goths, Visigoths and other Germanic tribes passed through the territory of our country, the turanic peoples: Polovtiens, Turkish-Tatars, Huns, Hungarians, Gypsies, etc. Each of these peoples had their drugs and left or imposed habits and practices of using wildlife preparations.

During the Phariot period, Greek rulers named by the Sultans brought Axion's custom, that is the use of opium. It is known that Prince Grigore Ghica II died of overdose. It is known that Turkish janissaries used to drink opium for courage in fighting, the same drug was received by Moldavian soldiers. The Renaissance ruler Dimitrie Cantemir used to drink Axion all his life. From rural culture, it is known that gypsy witches offered extracts from lily bulbs and seeds or from a plant called "navalnic" for the sexual excitement.

From the inter-war period (1918-1942) and further we have written testimonies about drug users from us. Mircea Eliade came from India with drugs "for the relief of thought: cannabis and opium." Alexandru Odobescu was a morphinist since his youth, using laudanum (opium dissolved in alcohol) for which he committed suicide. Macedonski, a Craiova poet, smoked hashish with the pipe, being the first to describe his drug addiction; Mihai Eminescu was treated by Dr. Alex Şuțu with morphine; Mateiu Caragiale described in the novel "Crai de Veche Curte" the use of marmalade with stimulants; poet Ion Barbu (Barbilian) together with Tudor Vianu and Ion Vinea used ether and cocaine "weekly"; actor Emil Botta and poet Nichita Stanescu were alcoholics and morphinists, and Mircea Cărturescu and the

famous poet Emil Brumaru are caffeine addicts from the "Ness-cafe" era. Among the known physicians, we mention Gh. Marinescu who tested the bromides, which were considered panacea during his life. He became addicted and had the power to give up when symptoms of bromism occurred. In Paris, Ed. Pamfil used briefly some doses of mescaline in order to describe drug-induced pathological experiences, possibly identical to those in psychosis.

Between the 1960s and 1970s, the LSD with the Hippy movement came to us and co-opted teenagers and university students. In the years 1970-1985, young Romanians students were not allowed to travel to the West, but visitors from Germany came here, especially in Timisoara, Sibiu and Brasov. From them, the custom of taking benzodiazepines (napoton and diazepam) with alcohol (vodka) was taken. CNS blocking effects, hallucinations, practice of uncontrolled sexual acts, digestive, hepatic and respiratory complaints were obtained. We have been involved in stopping these practices from expanding, but we know some of the former students who left for the GFR being addicts for life, and died of drug abuse.

FLIGHT OVER A DRUG'S NEST

We start from the official NAA finding that drugs are consumed in Romania at an ever-younger age. The drug centre from Romania is known but cannot be abolished. We refer to the great Roma neighbourhood called Ferentari of Bucharest, where the current drugs are sold and used. There everything is masked by garbage and insane barracks, and the authorities never penetrate. Of the locals no one works. Living conditions are miserable, adults and unskilled children, smoke, stand on the road and wait for drug customers or parties in "bawdy" barracks with little girls, girls and women ready for talks and performance. Every dealer or caretaker praises his merchandise, which was washed and multiplied with flour or talc, even with dust. Many sellers are 12-14 year old (no criminal responsibility, they "play" the sellers). Prices are fixed and are very high, with no discounts. Only old and well-known customers are entitled to bargaining. The "Dom Perignon" drug is highly sought after as a mixed and expensive product, like the new "Ab-Chininaca" drug.

During the day, there are card playing, barbot, smartphones are handled, and in the evening, distilled alcohols are consumed in dark pubs. Often there are clan squabbles. The most famous branch of Ferentari is at Bucharest North Station, then the Old Centre, Baneasa, Herastrau, Roman Square, Crângaşi, Drumul Taberei, Militari districts.

Drugs come from China, the Near East, but also from Tunisia or Venezuela. According to NAA, in Bucharest, about 4 kg of drug is consumed in one day. Adolescents and young people in Romania say that over 25% of them have tried drugs. The most consumed and accessible is cannabis, called "grass", followed by Ecstasy, hallucinogenic fungi, ketamine, cocaine, LSD, etc.

According to the NAA, the reasons why 12-14-year-old children and adolescents fall into the drug trap are family problems, the influence of entourage, and the desire to try and live strong sensations. The KAT drug comes from Somalia on the route Ethiopia - Greece and has a very high price in Bucharest. This drug requires to be taken several times a day - it produces rapid addiction and irreversibly destroys the CNS and the other viscera. The other channel is Morocco-Spain-Netherlands-Romania.

PREVENTION AND TREATMENT OF DRUG USE

Child protection for children and adolescents requires a national and global strategy in the framework of social and educational measures coordinated by state and international organizations. These measures are hard to achieve because producer and trader organizations, having money and information networks, annihilate anti-drug laws and measures. Although the WHO has stated that drug addictions are diseases, specific treatments have not yet been found for this vast chapter. In recent years, addictions have expanded to electronic devices that have created multiple virtual dependencies. China produces the most number of laptops in the world, so the youth and the population have access to new and complex generations of equipment. There are also the most dependents in the world for these devices. Thus, access to electronic devices brings out more and more dependents from schools, universities and the labour market, a phenomenon which consumes social assistance money, so the state is deprived of it. Military Hospitals have been established that "treat" hard, privately, but also take care of the education of

young addicts. The results of these medical-military institutions are poor, although hospitalization lasts between 6 months and 2 years.

We note that in 1932 Bayer's syndrome (German physician) was discovered describing drug-induced symptoms. This syndrome consists of delusional and confused state of mind, irritability, psychomotor acts followed by amnesia leading to thefts and aggressions.

Our practices of medical psychology, psychiatry of children and adolescents, sociology, psycho-pedagogy and the school age schools cannot solve these severe disabilities, different from one subject to another. We are empowered to find solutions for each case according to the age, place and quality of the family or nursing staff in the territory. One of the possible measures in our country would be removal from the urban environment and relocating to the quiet, rural environment, without groups of drug addicts, under the protection of family or relatives. Trials of sleep therapy, sophrology measures, hypnosis, behavioural psychotherapy, or yoga are being tried in many situations that require a very active, affective, emotional support. From a drug point of view, it has been attempted to double and replace a drug with a lower-dose of of a drug from another class, but it has come to double the dependence.

According to Monica Georgescu's article of May 18, 2017, at the 5th edition of the National Conference of Addition organized by NAA, the Romanian Society of Addition and UMF Carol Davila Bucharest on the subject of "Psychotropic Substances - Risk of Abuse and Addiction" from 20-22 April 2017 , at this Bucharest event "a number of factors that make it possible to differentiate between people at risk of consumption and drug addicts" were discussed. According to the quaestor Sorin Oprea, NAA director, "this consumer risk can be identified from the early childhood, from personality traits or temperament that place certain children at increased risk to develop consumer behaviour." During a special session moderated by Dr. Cristina Hudița, representative of the Romanian Society of Addiction and Dr. Ileana B. Antonescu of the National Centre for Mental Health and Anti-drug Bucharest, there were analysed risk and protection factors among adolescents. According to a study by these specialists, it has been determined that "individually, boys have more chances to develop addictive behaviours." Specialists in child and adolescent neuro-psychiatry know that young people with diagnosis of disabilities using both analgesic and sedative treatments and those with varying degrees of mental retardation are addicted children and adolescents who require specialists and treatments specific to the respective health status. This kind of interventions is a starting point in the literature as well.

Since 2009-2010, we also use the partial agonist and antagonist opioid related to cerebral receptors, with slow reversible effects called Buprenorphine, an alkaloid, offered in sublingual tablets, which wipes out the immediate and brutal need for opioids. Doses are adjusted to subjects who need to be monitored after treatment, too. We do not yet have data on the effects of these substances. As new drugs keep appearing, it would be time to use medical drugs with anti-drug effects as well. New attacks with substance or virtual drugs that create immediate dependence (Krack or Blue Balen) warn us that there are destructive and murderous tendencies of these producers that address the world's population.

CONCLUSIONS

The production of known drugs and new drugs continues. Chemical drugs, toxic substances from the industry, and recent virtual drugs are scheduled to rapidly produce addictions and create many users, so that a human genocide trend takes contour by using strategies that have so far been tested. We await the humanitarian response of governments, specialists and even the army to stop the advance of the "white death" on earth.

BIBLIOGRAFIE:

1. Agenția Națională Antidrog - ANA – Rapoarte anuale 2014, 2015, 2016.
2. A.N.A. Conferința Națională: Substanțe Psihotrope, risc de abuz și dependență. București- aprilie - 2017
3. Oișteanu Andrei: Substanțe și droguri în mitologia și uzul românilor. București 2016.
4. Paradas C.:Toxicomanie – in Psychiatrie ed. II France 1993
5. Tribolet S.: Guide de Psychitrie - France 1993
6. Trifan Alex.: Stratera in abordarea ADHD. – V.M. 2006.

Ortopedia trunchiului în funcție de poziția membrelor la copilul cu paralizie cerebrală

Orthopaedics of the trunk according to the position of the limbs in children with cerebral palsy

Ligia Robănescu[1], Cristina Bojan[2]

REZUMAT

Trunchiul are un rol important în stabilitatea mersului și în echilibrul posturii în șezând. Cheia examinarii rezidă în aprecierea influențelor reciproce între trunchi și membre.

Persistența reflexelor automate, instalarea unui bazin oblic, tetraplegia, hipotonia trunchiului sunt elemente de risc pentru apariția unei scolioze.

Este necesară diagnosticarea în primele luni de viață a deficiențelor amintite, tratament precoce kinetic, ortetic sau chirurgical.

Cuvinte cheie: paralizie cerebrală, scolioză, automatisme, disociație tonică, interacțiune trunchi -membre.

SUMMARY

The trunk has an important role in the stability of the gait and in the balance of the posture in sitting position. The key to the examination lies in the appreciation of the mutual influences between the trunk and the limbs. The persistence of the automatic reflexes, the installation of an oblique pelvis, the tetraplegia, the hypotonia of the trunk are elements of risk for the development of scoliosis. It is necessary to diagnose these deficiencies in the first months of the infant's life, and to follow early kinetic, orthotic or surgical treatment.

Keywords: cerebral palsy, scoliosis, automatisms, tonic dissociation, trunk – limbs interaction.

Copilul cu paralizie cerebrală (PC) trebue privit ca un întreg morfologic; nu pot fi apreciate numai problemele șoldului, sau picioarelor.

La examinare trebuiesc remarcate interacțiunile dintre membrele inferioare (MI) și trunchi, membre superioare (MS) și trunchi.

La copilul spastic, examinarea trunchiului este deseori neglijată – ori trebuie reținut faptul că un copil din patru are o deviație rahidiană sagitală sau frontală. Chiar o curbură scoliotică de 10° poate compromite posturarea în șezând sau verticalizarea.

Orice intervenție chirurgicală, mai ales asupra MI, trebuie să țină seama de tulburările de tonus postural ce se obsevă la copilul peste 1 an.

În ontogeneza sugarului trebuie avută în vedere disociația progresivă a trunchiului în raport cu membrele.

Sunt 4 reflexe primitive importante privind automatismul:

1. Reflexele asimetrice al gâtului
2. Reflexele simetrice ale gâtului
3. Mobilizarea capului și trunchiului: la întoarcerea capului pe o parte, în mod normal, după vârsta de 6 luni, va urma a umerilor, apoi a bazinului. La spastici, copilul se întoarce în bloc, nu segmentar.
4. Reflexul Galant – persistența sa este asociată cu scolioza în C [1].

Dupa vârsta de 1 an, dacă aceste reflexe persistă, ele semnifică lipsa de atenuare a automatismelor coloanei vertebrale, prezentând riscul apariției unei scolioze.

Alți factori care intervin în apariția curburilor rahidiene: neachiziționarea sau pierderea mersului, tulburările de echilibru, tulburările senzoriale, tulburări ale sensibilității profunde.

1. Medic primar medicină fizică și recuperare funcțională, Clinica la Neurologie Pediatrică, Spitalul Prof. Dr. Al. Obregia, București
2. Kinetoterapeut principal, Clinica la Neurologie Pediatrică, Spitalul Prof. Dr. Al. Obregia, București

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

1. MD., rehabilitation physician, Pediatric Neurology Clinic „Al. Obregia" Hospital, București
2. Principal Kinetotherapist, Pediatric Neurology Clinic „Al. Obregia" Hospital, București

Coresponding Author:
Ligia Robanescu, e-mail: lrobanescu@gmail.com

– 21% din copiii cu PC au o curbură de 10˚.

– 6% din copiii cu PC au o curbură de 30˚

– 1% din copiii cu hemipareză spastică au o deviație a coloanei (deci dezechilibrul musculaturii paravertebrale nu are rol determinant).

– 5% din copiii cu diplegie spastică prezintă o scolioză.

– 80% din copiii cu tetrapareză spastică prezintă scolioză.

– Riscul apariției unei scolioze este cu atât mai crescut cu cât deficiența motorie este mai mare și în special la copiii fară achiziția mersului.

Este foarte importantă interacțiunea trunchi / membre din punct de vedere al raportului de forțe;

– Trunchiul reprezintă 50% din greutatea corpului.

– Capul reprezintă 10% din greutatea corpului.

– MS reprezintă 10% din greutatea corpului.

– MI reprezintă 30% din greutatea corpului deci ele suportă restul de 70%.

MEMBRELE SUPERIOARE ȘI TRUNCHIUL

Afecțiunea paretică a MS sau a centurilor nu furnizează apariția scoliozei; lipsa mersului și degradările ortopedice ale MI au rol determinant.

Într-un dezechilibru lateral al trunchiului în ortostatism, MS sunt folosite ca niște ”aripi stabilizatoare”.

În șezând, un dezechilibru al trunchiului, tinde să fie corectat prin sprijinul pe mâini; deci o corecție a posturii va elibera MS, necesare autonomiei bolnavului.

Lipsa apariției reflexului parașută semnifică faptul că MS nu vor proteja trunchiul. Persistența RTCA de asemeni [2].

MEMBRELE INFERIOARE ȘI TRUNCHIUL

Trunchiul încearcă să diminueze deformările MI, care la rândul lor tind să atenueze dezechilibrul trunchiului.

În plan sagital:

– Flexum al șoldului generează lordoză.

– În cazul genunchiului în hiperextensie prin hipertonia de drept anterior flexum-ul șoldului este compensat de către coloana lombară. Trunchiul este proiectat înainte, apare dezechilibru antero-posterior. Tenotomia flexorilor șoldului, mai ales a dreptului anterior poate corecta lordoza.

– Dacă genunchiul este flectat prin retracția ischiogambierilor, în ortostatism apare lordoza lombară, mai redusă față de cazul precedent.

Flexum-ul șoldului este compensat parțial de lordoza, parțial de genunchi. Trunchiul este proiectat înapoi. În șezând, apare cifoza lombară (rolul ischiogambierilor). Kowalski descrie o triadă picior-genunchi- coloană: pronația piciorului este la originea unei rotații interne a MI, ceea ce va induce un flexum al șoldurilor și deci o anteversie pelvină și o hiperlordoză lombară care poate fi dureroasă [3].

În plan frontal:

– Bazinul oblic se însoțește de o curbură lombară în 50% din cazuri.

Poziția în ”cocoș de pușcă” (abducția unui șold și adducția celuilalt) este frecvent asociată cu o scolioză și pune două probleme ortopedice, necesitând tratarea rahisului și a șoldurilor.

Orice asimetrie a unghiului de abducție a coapsei sau întreruperea arcului cervico- obturator va impune tenotomia precoce a adductorilor coapsei pentru a reechilibra bazinul și a evita instalarea scoliozei.

Deformări mixte:

– Cifoscolioza este frecventă în cazul tulburărilor de tonus postural, cu hipertonia MS, MI și a musculaturii paravertebrale [4].

Supravegherea echilibrului și supleței coloanei vertebrale, a centurilor scapulară si pelvină, va fi realizată prin examene clinice și radiologice, în mod special în perioada de creștere importantă a rahisului, adică în primii 3 ani și în perioada pubertară.

Scoliozele trebuiesc reperate și tratate când unghiul curburii este mic, știindu-se că tratamentul ortopedic este dificil de instituit datorită contracțiilor anormale, a asimetriilor, mai ales în cazul bazinului oblic.

Toate scoliozele se pot observa, dar mai ales curburile în ”C” dorsale și lombare sunt caracteristice, ele plecând de partea opusă a basculei bazinului (ceea ce mecanic este logic), dar uneori curbura se află de aceiași parte, antrenând și bazinul în curbură (vertebra pelviană).

Odată scolioza depistată, se va trece la evaluarea reductibilității clinice și radiologice.

Se va proceda la evaluarea ameliorării curburii în DV prin flexie-abducție-rotație externă a coapsei homolaterale.

Din poziția șezând se verifică acțiunea poziției MI asupra coloanei: trecând în șezând cu MI flectate

din articulația genunchilor și orientate lateral, de partea curburii. O înălțare cu o carte sub fesa de partea convexității va avea același efect.

Aceste metode sunt eficiente atâta vreme cât curbura este reductibilă și când cazul este departe de momentul pubertății.

În caz contrar, va fi necesar un corset, cu sau fără minervă.

Aceste scolioze trebuesc atent urmărite, căci uneori evoluează rapid înainte de pubertate.

De asemenea se pot agrava chiar după terminarea creșterii cu un grad anual.

În consecință:

– uneori se intervine chirurgical precoce, chiar înainte de închiderea factorului Risser.

– sau, se eliberează rahisul anterior pentru a se putea redresa în bune condiții

– sau se apelează la o artrodeză posterioară extinsă cu sprijin pe bazin, cu imobilizare redusă postoperatorie [4, 5, 6].

BILANȚUL CLINIC

Se face în ortostatism (dacă este posibil):

– Se apreciază tulburările de echilibru în plan frontal și sagital

– Se notează poziția trunchiului față de MI.

– Se notează redresarea trunchiului, cu sau fără ajutătoare de mers.

În șezând:

– Se cere pacientului redresarea trunchiului

– Se apreciază poziția MS față de trunchi

– Se apreciază poziția MS capului

– Se va observa rahisul lombar (cifoză în cazul retracției ischio-gambierilor.)

În DV cu MI atârnând la marginea mesei:

– Se analizează eventuala oblicitate a bazinului.

– Se apreciază tonicitatea fesierilor.

În DD:

– Se cere pacientului să se ridice în șezând (cu sau fără ajutor), analizând eventualele reflexe primitive persistente.

Examinare în înclinare laterală Le Metayer,Vojta [2, 7, 8].

Examinare în suspensie orizontală Collis și în 4 labe [8].

Controlul capului este esențial. Un copil fără această achiziție, nu-și va putea controla coloana vertebrală.

O atenție specială trebuie acordată perioadei pubertare. În cazul PC, debutul pubertății poate fi precoce, normal sau tardiv. În această perioadă se va urmări creșterea, măsurând talia totală, dar și cea a trunchiului, care indică demarajul pubertar.

Aceste observații vor fi completate cu semnele de maturitate Tanner.

Creșterea statistică a trunchiului are o pantă ascendentă și una descendentă [9].

Rămân de crescut:	Fete	Băieți
La 10 ani:	14cm.	20cm
La 13 ani:	4cm	13cm
La 15 ani:	1cm.	5cm

În perioada pubertară rahisul crește până la sutura nucleului de osificare al crestei iliace- respectiv Risser 5.

Creșterea vertebrală este supusă legilor Wolf-Delpech, iar când scolioza are peste 25°, rezistența corpului vertebral se modifică odată cu presiunile asimetrice care vor explica deformarea vertebrei și evoluția scoliozei [10].

Pe de altă parte, asistăm la o adaptare a numărului sarcomerelor musculaturii paravertebrale în funcție de lungimea impusă de deformarea rahidiană.

În faza adultă trebue urmărită evoluția curburilor scoliotice, chiar pentru angulații mici, căci insuficiența posturală rămâne evidentă [10, 11].

EXAMENUL RADIOLOGIC

Este obligatoriu să cuprindă toată coloana vertebrală, inclusiv bazinul, pentru a se putea analiza atât poziția capului în raport cu trunchiul, cât și poziția articulațiilor coxo-femurale.

De un real interes sunt clișeele din față și profil, în șezând și în ortostatism, pentru a se putea analiza deformațiile : coxa flecta (cu măsurarea unghiului cervico-diafizar), cifoza, scolioza.

Atitudinea scoliotică este frecventă în diplegiile hipotone [86].

TRATAMENTUL

Prin kinetoterapie se urmărește decontracturarea musculaturii spastice care generează tulburări rahidiene de statică, precum și inhibarea activității tonice reflexe [11].

Exercițiile se vor axa pe creșterea amplitudinii extensiei șoldurilor, tonificarea fesierilor, prevenirea retracției spinalilor.

Tulburările statice ale adolescentului sunt secundare retracțiilor musculo-tendinoase și tulburărilor de comandă motorie, ce trebuesc combătute din prima copilărie [12].

La copilul mare, poziționat în scaun rulant, se vor corecta posturile asimetrice sau cifozante, cu ajutorul buretului expandat, controlând și înalțimea suportului picioarelor. Acesta, dacă este prea jos, nu permite redresarea spontană, iar dacă este prea înalt induce o retroversie nedorită a bazinului [13, 2].

În general perspectivele terapeutice sunt limitate și depind de recuperarea afecțiunii neurologice.

Uneori se impune artrodeza vertebrală, dar și această atitudine trebuie bine cântărită, căci în unele cazuri, privând rahisul de mobilitate, există riscul accentuării dezechilibrului, mai ales la spastici.

În cazurile grave, fără posibilitatea achiziției mersului, se impune apareierea cu un corset [14]:

• De la depistarea deformației
• Cu un corset cu minervă

Acesta va asigura corectarea curburii, dar mai ales îmbunătățesc calitatea vieții, prin realizarea:

– stabilizării bazinului

– corectării deformării scoliotice

– asigurării mobilitații toracice permițând și dezvoltarea pulmonară

– creșterii staturo-ponderale a trunchiului.

În orice caz, de urmărit evitarea apariției bazinului asimetric, iar în cazurile grave, interesul este de a menține postura în șezând, pentru a diminua procentul pacienților care mențin exclusiv decubitus dorsal.

În **concluzie**, este necesar un diagnostic precoce în primul an de viață a unui rahis cu risc.

Tetraplegia, persistența automatismelor, un bazin oblic sau hipotonia trunchiului, pot genera instalarea unei curburi rahidiene.

*
* *

The child with cerebral palsy (CP) should be regarded as a morphological entity; one cannot consider only the problems of the pelvis or only the problems of the legs. During the examination, the interactions between lower limbs (LL) and the trunk, and the upper limbs (UL) and the trunk have to be analysed.

In the spastic child, the examination of the trunk is often neglected – however, it should be noted that one child in four has a sagittal or frontal spinal deviation. Even a 10° scoliosis curvature can compromise the proper posture when sitting or standing.

Any surgery, especially on the LL, should take into account the postural tonus disorder that occurs in the child over 1 year of age. The progressive dissociation of the trunk in relation to the limbs should be considered in the onto-genesis of the infant.

There are four major primitive reflexes concerning automatism:

1. Asymmetric neck reflexes.

2. Symmetrical neck reflexes.

3. Head and trunk mobilization: On turning the head to one side, normally, after the age of 6 months, the shoulders will follow, then the pelvis. In spastic individuals, the child turns in block, not segmentarily.

4. Galant Reflex - its persistence is associated with C-shaped scoliosis [1].

After 1 year of age, if such reflexes persist, this means that there is a lack of attenuation of the spine automatism, presenting the risk of developing scoliosis.

Other factors that intervene in the occurrence of spinal curves: non-acquisition or loss of gait, balance disturbances, sensory disturbances, disturbance of deep sensitivity.

– 21% of children with CP have a 10 ° curvature.

– 6% of children with CP have a 30 ° curvature.

– 1% of children with spastic hemiparesis have a deviation of the spine (therefore, the imbalance of the paravertebral muscles does not have a determinant role).

– 5% of children with spastic diplexia have scoliosis.

– 80% of children with spastic tetraparesis have scoliosis.

The risk of developing a curvature of the spine is all the greater as the motor deficiency is higher and especially in children without the acquisition of gait.

– The trunk / limb interaction is very important from the point of view of the force ratio;

– The trunk represents 50% of the body weight.

– The head represents 10% of the body weight.

– Upper limbs (UL) represent 10% of the body weight.

– Lower limbs (LL) represent 30% of body weight so they support the remaining 70%.

THE UPPER LIMBS AND THE TRUNK

The paretic disorder of the UL or of the girdles does not lead to the occurrence of scoliosis; there are the lack of walking and the orthopaedic degradation of LL that have a determinant role.

In a lateral imbalance of the trunk in orthostatism, UL are used as "stabilizing wings".

In a sitting position, an imbalance of the trunk tends to be corrected by hand support; thus, a correction of the posture will release the UL, which are necessary for the patient's autonomy.

The absence of the parachute reflex means that the UL will not protect the trunk and the persistence of ATNR (Assymmetrical Tonic Neck Reflexes) will not protect it either [2].

THE LOWER LIMBS AND THE TRUNK

The trunk tries to diminish LL distortions, which, in turn, tend to alleviate the trunk imbalance.

In the sagittal plane:

– Hip flexum generates lordosis.

– In the case of a knee in hyperextension by anterior hypertonia, the hip flexion is compensated by the lumbar spine. The trunk is pushed forward, anterior-posterior imbalance occurs. The tenotomy of hip flexors, especially of the anterior rectus femoris, can correct lordosis.

– If the knee is flexed by the retraction of the hamstring muscles, the lumbar lordosis appears in orthostatism, and it is more reduced as compared to the previous case.

– The flexum of the pelvis is partly compensated by lordosis, partly by the knee. The trunk is projected backwards. In sitting position, the lumbar kyphosis develops (the role of the hamstrings).

Kowalski describes a triad leg-knee-spine: the pronation of the foot is the origin of an internal rotation of the LL, which will induce a flexion of the hips and consequently a pelvic anteversion and a lumbar hyperlordosis which may be painful [3].

On the frontal plan:

– The oblique hip is accompanied by a lumbar curvature in 50% of the cases.

The position resembling "the trigger of a riffle" (abduction of one hip and adduction of the other) is often associated with scoliosis and poses two orthopaedic problems, requiring treatment of the spine and of the hips.

Any asymmetry of the angle of abduction of the thigh or the interruption of the cervical-obstruction arch will require early tenotomy of thigh adductors to rebalance the pelvis and avoid scoliosis.

Mixed deformations:

– Kyphoscoliosis is common in postural tonus disorders, with the hypertonia of UL, LL and of the para-vertebral muscles [4].

The monitoring of the spine balance and suppleness, of the scapular and pelvic belts will be achieved through clinical and radiological examinations, especially during the significant growth period of the vertebral column, i.e. in the first 3 years of life and during the pubertal period.

Scoliosis must be identified and treated when the angle of curvature is small, knowing that orthopaedic treatment is difficult to establish due to abnormal contractions, asymmetries, especially in the oblique pelvis.

All forms of scoliosis may be observed, but especially the dorsal and lumbar "C-shaped" curves are characteristic; they go to the opposite side of the pelvic tilt (which is logical, mechanically speaking), but sometimes the curvature is on the same side, drawing the pelvis into the curvature, too (pelvic vertebra).

Once the scoliosis is diagnosed, its reducibility will be assessed clinically and radiologically.

The next step should be an assessment of the amelioration of the curve in ventral decubitus (VD) position through flexion-abduction-external rotation of the homolateral thigh.

From the sitting position, the action of the position of the LL on the column is checked: moving to a sitting position with LL flexed from the knee joint and oriented laterally to the side of the curve. An elevation with a book under the buttock on the side of the convexity will have the same effect.

These methods are effective as long as the curvature is reducible and when the case is far from the point of puberty. Otherwise, a corset will be needed, with or without minerva.

These forms of scoliosis should be supervised closely, for they sometimes evolve rapidly before puberty.

They may also worsen even after the growth has ended, at a rate of one degree a year.

Consequently:

– Sometimes surgery occurs early, just before the Risser factor closes.

– or, the anterior vertebral column is released so that it might be able to recover in good conditions

– or an extended posterior arthrodesis with pelvic support is used, with reduced, post-surgery immobilisation [4, 5, 6].

CLINICAL AUDIT

It is performed in orthostatism (if possible):

– Balance disturbances are appreciated in frontal and sagittal plane,

– Trunk position relative to LL is noted,

– Rectification of the trunk, with or without walking aids, is noted.

In sitting position:

– The patient is required to straighten out the trunk,

– The position of the UL relative to the trunk is assessed,

– The position of the UL relative to the head is apprehended,

– Lumbar cervical spine will be observed (kyphosis in case of the retraction of the hamstring muscles).

In VD with LL hanging at the edge of the table:

– The possible obliquity of the pelvis is analysed.

– The tone of the gluteal muscles is apprehended.

In DD:

– The patient is asked to rise to a sitting position (with or without help) and any persistent primitive reflexes are analysed.

Next, examination in lateral tilt: Le Metayer, Vojta [2, 7, 8].

Examination in Collis horizontal suspension and with support on the 4 limbs [8].

Head control is essential. Children without this acquisition will not be able to control their vertebral column.

Special attention should be paid to puberty. In the case of CP, the onset of puberty may be early, normal or late. During this period, the growth will be monitored, by measuring the total height, but also that of the trunk, indicating the pubertal start.

These observations will be complemented by Tanner maturity stages.

The statistical increase of the trunk has an ascending and a descending side [9].

Left to grow:	Girls	Boys
At 10 years:	14cm.	20cm
At 13 years:	4cm	13cm
At 15 years:	1cm.	5cm

In the pubertal period, the vertebral column grows until the suture of the ossification nucleus of the iliac crest, - Risser stage 5, respectively.

Vertebral growth is subject to Wolf-Delpech laws, and when scoliosis is over 25 °, the resistance of the vertebral body changes with the asymmetric pressures that will explain vertebral deformation and the evolution of scoliosis [10].

On the other hand, we see an adaptation of the number of sarcomers to the para-vertebral muscles depending on the length of the spinal deformity.

In the adult phase, the evolution of scoliosis curves need to be monitored, even for small angulations, because the postural insufficiency remains evident [10, 11].

RADIOLOGICAL EXAMINATION

It is obligatory to include the whole backbone, with the pelvis, in order to analyse both the position of the head relative to the trunk and the position of the coxo-femoral joints.

Of real interest are the clichés from the front and the profile, in sitting position and in orthostatism, in order to analyse the deformations: coxa flecta (with the measurement of the cervical diaphyseal angle), kyphosis, scoliosis.

Scoliotic attitude is common in hypotonic diplegias [6].

TREATMENT

Physical therapy aims to decontract the spastic musculature that generates disorders of the spinal column posture as well as to inhibit the reflex tonic activity [11].

Exercises will focus on increasing the amplitude of the hip extension, tightening the buttocks, preventing spinal retraction.

The teenager's posture disturbances are secondary to musculo-skeletal retractions and to motor control disorders, which must be countered starting with the early childhood [12].

In the older child, who is placed in a wheelchair, the asymmetric or kyphosis postures will be corrected using the expanded sponge, controlling also the height of the leg support. If the latter is too low, it will not allow spontaneous recovery, and, if it is too high, it will induce an undesired hip retro-version [2, 13].

Generally speaking, the therapeutic perspectives are limited and depend on the recovery of the

neurological condition.

Sometimes, vertebral arthrodesis is required, but this attitude must be well weighed, for in some cases, by depriving the spine of mobility, there is a risk of increased imbalance, especially in spastic patients.

In serious cases, without the possibility of acquiring the gait, a corset is required [14]:

• Since the detection of the deformity,

• It should be a Minerva corset.

Thus, the correction of the curvature will be ensured, and especially the patient's quality of life will be improved through

Achieving:

– Hip stabilization,

– Correction of the scoliotic deformity,

– Chest mobility, allowing pulmonary development

– The increase in the stature and weight of the trunk.

In any case, the target is to avoid the development of an asymmetric hip, and in serious cases, the interest is to maintain sitting posture in order to reduce the percentage of patients who maintain only the dorsal decubitus.

In **conclusion**, an early diagnosis is required in the first year of life of a risk prone spine. Tetraplegia, persistence of automatisms, an oblique pelvis, or trunk hypotonia may result in the installation of a spinal curve.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY:

1. Samilson R L, Béchard R. 1973. Scoliosis in cerebral palsy. Current Practice in Orthopedic Surgery. St. Louis; Mo : cv Mosby CO.
2. Le Metayer M. 2001. L'evaluation clinique factorielle de l'enfant IMC. Motr. Cérébr. 22: 97-112.
3. Kovalski C. 2004. La triade pied-genou-colonne. Med. Chir Pied; 20: 42-44.
4. Truscelli D, Rietz M F , Toullet P. 2007. Scoliose d'évolution rapide et IMC sévère. Etude longitudinale d'un cas clinique de 1987-2006. Mot. Cérébr. 28 (1): 3-12.
5. Dubousset J. 1981. Sémiologie de la curbure scoliotique. Motricité cérébr 2 ; 143-49.
6. Lespargot A. 2003. Les scolioses chez les enfants IMC ou polihandicapés. Motr. Cérébr. 24: 135-150.
7. Toullet P. 2007. Prevention orthopedique prècoce : étude chez un très jeune enfant paralysé cérébral. Mot. Cérébr. Mot. Cérébr. 28 (3) : 98-103.
8. Vojta V. 2000. Die zerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter. Auflage Hippocrates Verlag- seite 88-91.
9. Dimeglio A.1987. La croissance en orthopédie. Sauramps.
10. Rietz M F. 2007. Les règles d'evolutivité et le suivi clinique des scolioses dans la P. C. Mot. Cérébr. 28 (2) 57-66.
11. Le Metayer M.2007. Approche actuelle dans l'étude des troubles du rahis des infirmes moteurs cérébraux. Mot. Cérébr, 28 (2) 50-56.
12. Bernard JC. 2007. Rachis neurologique de profil, IMC marchant ou déambulant. Mot. Cérébr. 28 (3): 123-32.
13. Bonini V, Vincourt A, Le Metayer M, Montenvert M. 2006. L'assise passeraile. Mot. Cérébr. 27(4):157-66.
14. Touzeau C. 2007. Traitment orthopedique par corset garchois : quand, comment, pourquoi ? Mot. Cérébr. 28 (2) 67-77.

UMFT
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş” din Timişoara

UMF
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE IULIU HAŢIEGANU CLUJ-NAPOCA

Academia de Stiinte Medicale Romania

SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ŞI PSIHIATRIE A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA (SNPCAR)

ROMANIAN SOCIETY OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY (RSCANP)

Organizează în parteneriat cu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş” Timişoara,
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu” Cluj-Napoca
şi Academia de Ştiinţe Medicale din România

Organizez in partnership with
University of Medicine and Pharmacy ”Victor Babeş” Timişoara,
University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Haţieganu” Cluj-Napoca
and Academy of Medical Sciences in Romania

Al XVIII-lea Congres SNPCAR
XVIIIth RSCANP Congress

A 40-a Conferinţă Naţională de Neurologie-Psihiatrie
şi Profesiuni Asociate a Copilului şi Adolescentului din România
cu participare internaţională
The 40th National Conference of Child and Adolescent
Neurology and Psychiatry and Associated Professions
with international participation

România, Cluj-Napoca
27 - 30 septembrie 2017 / 27th - 30^{ty} september 2017
HOTEL BELVEDERE

Etiopatogenia și condițiile sociale în toxicomaniile și dependențele de drog ale copiilor și adolescenților

Etiopathogenesis and social conditions in drug addiction and drug dependency of children and adolescents

Constantin G. Lupu[1], Laura Nussbaum[2]

REZUMAT

Autorii continuă comunicarea anterioară despre Istoria drogurilor și a dependențelor la diferite categorii de droguri vegetale sau chimice.
Cunoștințele actuale despre etiopatogenia dependenței de drog, care se referă la la mecanismele de însușire a efectelor unor substanțe străine și neobișnuite în uzul obișnuit. Ne referim la absorbția prin permeabilitate crescută a mucoaselor digestive (esofag, stomac, intestine) a mucoaselor respiratorii (faringe, trahee, bronhii și alveole pulmonare), cât și a celulelor hematice care transportă drogurile asimilate prin mucoase sau administrate intravenos ori subcutan. Drogurile nu sunt prelucrate în țesuturile hepatic, limfatic sau al pereților vasculari, ajung în SNC. La realizarea dependenței sunt implicați nuclei bazali și neuronii corticali cerebrali, care sunt pre-destinați ancestral să devină sediul proceselor de dependență la alimente și droguri. Dorim să atenționăm pe specialiștii noștri, despre o nouă subliniere în dependențele la aparatură bionică și anume: centrele internaționale de studii în aceste domenii au constatat că nu ecranele, nici căutarea relațiilor de comunicare socială produc atracții patologice. Dependența s-ar datora radiațiilor electromagnetice, care sunt recepționate, însușite de creier și programate să producă dependența, adică aceste radiații se cer reluate și repetate. Noi opiniem că toate sursele amintite aici, converg spre creierea dependențelor la aparatura electronică. S-a constatat că dependențele se instalează mai ușor, chiar mai rapid la copii și adolescenți, cât și la persoanele cu disfuncții sau deficiențe cerebrale.
Cuvinte cheie: etiopatogenie, drog, dependență.

SUMMARY

The authors continue the previous communication on the history of drugs and addictions concerning different categories of herbal or chemical drugs.
The current knowledge about the etiopathogenesis of drug addiction, which refers to the mechanisms of acquiring the effects of foreign and unusual substances in common use. We refer to absorption through increased permeability of the digestive system mucosa (oesophagus, stomach, intestines) of the respiratory mucosa (pharynx, trachea, bronchial and pulmonary alveoli) as well as the blood cells that carry the drugs assimilated by the mucosae or administered intravenously or subcutaneously. The drugs are not processed in the hepatic, lymphatic or vascular wall tissues; they reach the CNS. Addiction is induced by the basal nuclei and cerebral cortical neurons, which are ancestrally pre-determined to become the seat of food and drugs addiction processes. We want to alert our specialists about a new emphasis in addiction to bionic devices, namely: international centres of study in these areas have found that neither the screens nor the search for social communication produce pathological attractions. Addiction might be due to the electromagnetic radiation, which is received, possessed by the brain and programmed to produce addiction, that is, these radiations require to be repeated again and again. We believe that all the sources mentioned here converge towards the creation of dependencies on electronic devices. Dependencies have been found to be easier, even faster, in children and adolescents, as well as in people with cerebral dysfunctions or deficiencies.
Keywords: etiopathogenesis, drug, dependency.

Posibilitățile organismelor în dezvoltare a copiilor și adolescenților de a suporta substanțe toxice din natură sau substanțe chimice din exterior, sunt limitate. Nimic din ceea ce este în plus nu poate trece fără a lăsa urme-chiar leziuni, mai ales dacă ”plusul” este repetat cu substanțe alimentare (piper, condimente, sare, zahăr numit ,,moartea albă”), alcool, tutun sau cu majoritatea medicamentelor și substanțelor toxice care provoacă obișnuință, toxicomanii și dependențe.

Etiopaxogenia toxicomaniilor se datorează unor factori genetici, unor deficiențe cerebrale, unor cauze socio-familiale, unor deficiențe de îngrijire și ocrotire socială de tip instituțional pentru copii, sau de închisori pentru adolescenți și tineri.

Structurile cerebrale, circuitele neuronale și biochimice implicate în procesul de dependență, sunt structuri

1. Medic Primar, Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți, Centrul Clinic Hypocrate Timișoara;
2. Conf. Univ. Dr., UMF „Victor Babeș” Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Șef Secție Clinica Psihiatrie Copii și Adolescenți, Timișoara
Adresa de corespondență:
Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

1. MD Ph. D, “Hypocrates” Clinical Centre Timisoara;
2. Prof. As., PhD, UMF “Victor Babes” Timisoara, Child and Adolescent Psychiatry Discipline, Head of Department Child and Adolescent Psychiatry Clinic, Timisoara
Coresponding Author:
Constantin Lupu, e-mail: lupu_plus@yahoo.com

profunde: talamus, hipocamp și tegmen timpani care în combinație cu endorfinele cerebrale se asociază exosubstanțelor cu rol morfinic și impun cerințe repetate care le numim toxicomanii și dependențe.

Cercetările moderne cu produse de tip opiaceu au condus la descoperirea interdependenței între endorfinele cerebrale și opiaceele precum morfina, sau celelalte droguri.

Aceleași mecanisme ale farmacodependenței și a altor exodependențe se întâlnesc la toate vertebratele, în special la mamifere.

Este cazul să definim **drogul** ca substanța care, absorbită în organism, îl modifică în una sau mai multe funcții: digestive, hematologice, hepatice, biochimice și cerebrale. Aceste substanțe creează obișnuință, dependență și tulburări progresive mintale în percepție, gândire, memorie, comportamente, voințe, personalitate, afectivitate. În majoritate, ele fac parte din substanțele psihotrope care se adresează și lezează psihicul uman.

Drogurile pot fi *vegetale* (ciuperci, plante toxice: absintul, macul, ciupercile, cocaina, cofeina, etc.), *animale* (toxine, otrăvuri, extrase, etc.) și *chimice* de sinteză inclusiv unele medicamente ca de exemplu fenobarbitalul, bromurile, benzodiazepinele, unele antipsihotice, etc.

Uzul și abuzul de droguri conduce la afectare fizică și psihică, deteriorând individul și afectând comunitatea. Prin definiție uzul repetat de droguri duce la dependență.

Toxicomania este nevoia de a consuma droguri care sunt cerute imperativ de centri și formațiile cerebrale și de întregul organism, conducând la o stare de subordonare și dependență zilnică.

Definiția OMS pentru **dependență** este starea psihică și fizică, care rezultă din interacțiunea unui organism cu o substanță, realizând nevoia de a lua drogul ritmic, continuu și la intervale scurte pentru a-i resimți efectele psihice și deseori pentru a evita suferințele somatice (predominent durerile), dar și psihotraumele sau bolile psihice (depresia, anxietatea, privările vieții etc.).

În secolul XX s-a depășit uzitarea drogurilor clasice, adică a substanțelor psihotrope, iar slăbiciunile omului de a se atașa și de a depinde, s-au extins spre ținte noi. Această evoluție nu a condus la uitarea drogurilor existente. Au apărut dependențe mecanice: trenulețe, mașinuțe, electrocasnice: patefoane, radiouri, râșnițe, etc; iar dependenții s-au numit colecționari, au urmat o rapidă ciberdependență, care oferă informații, dar și capacane virtuale din ce în ce mai acaparatoare și nocive, deoarece desființează comunicarea directă interumană. Acum suntem în perioada drogurilor psihotrope din ce în ce mai agresive, care creează rapid dependență, dublate de drogurile virtuale.

La copii și adolescenți a fost depășită atracția pentru jocurile cu cărți, înlocuite cu jocul ruletelor și a interesantului „Monopoly". Jocurile vechi: șotronul, săritura, baba oarba, titirezul, alba-neagra au fost înlocuite cu pokemoane, kendama și cu telefonul mobil, televizorul, computerul, etc. Dar recent a apărut spinnerul, un fel de titirez cu trei petale care se rotește în jurul unui ax, pe care copii îl învârt de dimineața până seara, specializându-i în motricitate și îndemânare. Specialiștii avertizează că această moriște a creat dependențe care constituie un mod evident de fixare simplistă de stereotipii, dar se anunță ca unul din mijloacele care transformă copiii de mici, în ființe docile, „dresate" și supuse sistemului de globalizare.

Conform raportului național al ANA (Agenția Națională Antidrog) privind situația drogurilor în anul 2013, din care reies următoarele: „consumul de droguri începe la vârste din ce în ce mai mici, chiar din clasa pregătitoare, iar numărul narcomanilor infectați cu hepatita B și HIV s-a dublat".

În prezent cel mai tânăr narcoman român are doar 6 ani." El s-a inițiat, ca mulți alții, cu droguri existente în familie".

Consumul de substanțe toxice și droguri evoluează spre patologia de intoxicație cronică, ceea ce alterează brusc sau progresiv starea de sănătate.

Există puține informații despre sacrificarea oamenilor care produc droguri. În general cultivatorii și cei care recoltează plantele-droguri: canabis, sucul de mac, frunzele de coca, soluțiile mescalinice etc., devin la rândul lor consumatori. În țări ca Afganistan, India, Irak sau Mexic, Venezuela, Bolivia, sunt nenumărați oameni și copii, care își întrețin toxicomania, folosind produsele proprii. Acești drogați pot fi folosiți ușor ca executanți fiind găsiți în armate de teroriști sau cu rol de sinucigași. Alt exemplu cunoscut este al muncitorilor care operează cu nitroglicerina în industriile militare sau farmaceutice, care la întreruperea bruscă a utilizării zilnice a nitroglicerinei (vasodilatatoare) suferă de infarct cardiac, deseori mortal.

Știm astăzi că asocierea drogurilor, ca de exemplu a alcoolului cu substanțe psihotrope, sau a combinației

”CRACK ” (heroină și cocaină) scurtează mult instalarea dependenței.

Istoria inhalatorilor de fumigene (tămâie, fum de brad, fum de pelin, de salvie, de ferige etc.), sau de substanțe volatile, se referă la copiii și adolescenții vulnerabili, care devin rapid dependenți de aceste substanțe.

Cunoaștem instalarea dependenței de nitrosolvenți la noi în țară care au inhalat mulți copii și tineri în condițiile dezinstituționalizării forțate din anii 1992-1995, care s-au văzut în stradă fără casă și fără venituri. Ei au apelat la ”drogul săracului” și au devenit în scurt timp dependenți, fiind porecliți în acei ani ,,Aurolaci” deoarece inhalau nitrodiluanții din pungi cu preparatul din sticluțe cu ”aur” (bronz) coloidal. Atunci s-a trecut și la inhalarea vaporilor de benzină, kerosen, gaz butan din butelii mici tip turist. Se spune că practica inhalării din pungi a acestor solvenți a pornit din Cluj, unde au adus-o elevii turiști din Ungaria, acest ritual s-a răspândit rapid spre Oradea, București, Timișoara, Galați, Constanța, deoarece aurolacii cutreerau prin țară cu trenul.

Aspecte genetice familiale ale utilizării drogurilor, se cunosc din studii de cohorte populaționale, dovedindu-se că 5% din descendenții unui părinte drogat (alcool, droguri, opiacee) și 20% descendenții din ambii părinți narcomandrogofili, moștenesc sau învață dependența și adicția. Cele mai sigure sunt studiile pe alcoolici. Alcoolul este cel mai vechi drog cunoscut. La primele folosiri oferă senzația de confort fizic și psihic de scurtă durată urmat de efecte negative din cauza dezinhibiției produse de acest drog. Copiii sau adolescenții sunt maxim vulnerabili (lat: vulnus = rănire). În angrenarea la băuturi alcoolice, deoarece consumul de alcool și tutun le dă impresia că sunt maturi. Dependența apare și de la petrecerile tinerilor, la care vreo douăzeci beau alcool, doar unul sau doi beau și a doua și a treia zi, etc. La aceștia funcționează mecanismele cerebrale de provocare a centrilor de recunoaștere a drogului cât și de întâlnire a endorfinelor cu alcoolul. În continuare consumul repetat de alcool și fumat poate fi urmat de asociere cu alte droguri.

Copiii străzii, copiii care vagabondează, folosesc alcoolul ca aliment, ca sedativ-calmant și pentru senzația de încălzire-căldură. Ei raspund la invitațiile de ,,bem ceva pentru supărare”, sau „fac cinste la bucurie”. Dar reținem constatările statistice: că atitudinea copiilor față de alcool se învață în familie, că tații au o influență mai mare asupra lor și adulții alcoolici atrag copiii să guste alcool cu ei. Grupul specific adolescenților: ”banda” străzii sau din cartier îl găsim în orașele mari în toate țările. Ei se întâlnesc în locuri vizibile unde pot primi o ”cinste”, sau în localurile (barurile, dancing, cluburile) unde se oferă și droguri.

Efectele consumului repetat de alcool sunt: cerința de alcool, irascibilitate, oboseală, inapetență, pierderea randamentului școlar, caznic sau la serviciu, violență, agresiune și crimă. Dar alcoolul și drogurile conduc minorii și spre delincvență, adică fapte penale pentru care sunt expertizați medico-legal pentru stabilirea discernământului, fără a se lua în considerare făptuirea sub influența alcoolului sau a altui drog. Astfel ajung la judecătorii de minori care au misiuni de protecție și ocrotire a copilului sau adolescentului - sau la încadrarea în articole juridice care îl plasează în instituții de corecție. Statistic este cunoscut că peste 50% din decesele tinerilor între 15-19 ani se datoresc alcoolului (accidente de circulație, sinucideri, crime).

Alcoolul (alcoolmania) este a patra problemă de sănătate publică, după bolile cardiovasculare, bolile mintale și cancer.

Studiile asupra alcoolismului sau alcoolizatului încadrați de Jellinek (1960) în grupe de alcoolism, se referă la categorii valabile și de adolescenți:

- Alcoolismul alfa (α) găsit la personalități nevrotice, anxioși, depresivi care se adaptează la subtanțe cu efect rapid detensionant;

- Alcoolismul beta (β) se referă la acele forme care se dezvoltă după o perioadă îndelungată de ingestie de alcool: degustători, consumatorii zilnici cu ciroză din Franța, la cei cu deficiențe nutriționale sau la cei cu obicei social de a consuma vin, wisky, țuică, vodkă etc.

- Alcolismul gama (γ) este o formă gravă care constă în adaptarea mecanismelor celulare la doze zilnice de alcool devenit *dependență*, care prin comportamentele de căutare conduce spre agresiuni și acte penale. Aceste situații necesită dezalcoolizare în spitale de specialitate.

- Alcoolismul delta (δ) constă din alcoolism gama plus imposibilitatea reducerii sau opririi consumului de alcool măcar o zi sau două zile.

- Alcoolismul epsilon (ε) este forma gravă cu dipsomanie.

Toate cele cinci forme se datorează unor defecte cerebrale la nivelul centrilor cerebrali: thalamus, hipotalamus, tegmen cerebral și a lobilor frontali, acesta find o încadrare genetică sau asimilată în cursul vieții, sau ambele etiologii descrise aici.

Normele standard a efectelor consumului de alcool, cunoscute în legislația internațională conțin următoarele specificări:

a) alcoolemia sub 0,5gr‰ (la litru) produce scăderea atenției și induce lentoare psihomotorie, aceasta fiind situație subclinică;

b) La concentrație 0,5gr-1gr‰ se constată scăderea vizibilă a performanțelor, alterarea judecății și trecerea la acte compulsionale;

c) Starea de beție este instalată la concentrația de 1,5gr‰ în care neuronii sunt narcotizați, apare euforia, tulburările cerebeleoase, lipsa controlului vorbirii, a gesticulației și autocriticii;

d) Alcoolemia de 2 gr‰ induce alterare profundă motorie și psihică;

e) Starea de precomă se constată la alcoolemie de 3gr‰;

f) Alcoolemia de 4 gr‰ provoacă diverse grade de comă;

g) La concentrația de 5 gr‰ alcool se instalează moartea.

La copii și adolescenți nu este descris delirum tremens. Această listă se poate folosi de specialiștii în ATI și neurologia și psihiatria copilului și adolescentului în a diagnostica, la măsurile de prim ajutor și reanimare, cât și în comisiile de expertiză medico-legală pentru minori.

Enumerăm și alte efecte ale alcoolismului și a altor influențe nocive asupra vieții embriofetale și a copiilor.

- Embriofetopatia alcoolică datorată mamelor alcoolice sau celor care folosesc alcool în primele trei luni de sarcină constă din copii malformați cu microcefalie, nări evazate, microftalmie și întârziere psihomotorie.

- Este cunoscută embriofetopatia medicamentoasă cu amielie după somniferul talidomida, care utilizată de mame gravide în perioadele embriogenezei a condus la copii fără membre superioare sau/și inferioare.

- Embriofetopatiile cu multiple malformații sunt constatate în sarcinile expuse la iradieri în uzine, mine radioactive, expunerile la Rontgen sau după exploziile nucleare din Japonia sau Cernobîl.

Interesele și căutările adolescenților pentru trăiri și senzații intense s-au îndreptat și spre etnobotanice. Combinațiile etnobotanice au intrat în uz de mulți ani. Există un joc vechi al adolescenților de a-și confecționa țigări din mătase de porumb învelită în foi („șușorci") de porumb. Această utilizare ar fi o intrare în lumea fumătorilor, deci ar fi jocul de-a adulții. Se realizează o țigară groasă (un fel de trabuc) al cărui fum acru- înecăcios produce tuse, amețeli, cefalee, lăcrimare.

După anul 1990 interesele elevilor și tinerilor s-au îndreptat în special spre etnobotanice. Ofertele au pătruns în școli, universități cămine și internate. Aceste preparate se pot confecționa acasă, cu rețete de pe internet. Noile euforice conțin coji de banane fierte în acetonă, mușchi și licheni din pomi, adăugate formulelor "clasice". Rețeta „Headshot khill" conține de asemeni multe vegetale, la care se adaugă grăunțe cu otravă de șobolani. Producătorul cu nume mascat „O.S." din Cluj vinde pe „Blogspot.ro" rețete de droguri etnobotanice, iar „Arhiva Etnobotanice Pressalert" ne informează că Timișoara deține recordul la numărul de tineri ajunși la urgențe, după consumul de etnobotanice "dublate".

Tratamentele farmaco-medicale actuale, în colaborare cu formele psihologice și sociale de asistență a copiilor-adolescenților, utilizează tratamente cu metadonă și buprenorfină, care la rândul lor sunt exosubstanțe cu multe riscuri.

Strategiile antidrog: măsurile posibile antidrog se încep cât mai precoce cu informarea, atenționarea și instruirea părinților, fiind cunoscut că cei mai expuși ofertelor sunt copiii, mai ales cei care provin din familii care practică fumatul, consumul de alcool sau care utilizează droguri.

Copiii din ciclul primar trebue atenționați, pot primi explicații despre pericolele încercării prin imitație sau prin joc de folosirea țigărilor, băuturilor alcoolice sau a drogurilor. Încadrarea în activități științifice, sportive (crosuri, sporturi de masă, antrenamente și jocuri în echipe etc.) inclusiv exerciții cu ochelari antidrog. Este logic să se colaboreze cu Autoritatea Națională Antidrog (ANA) ceea ce ar conduce la posibilități de prevenție reală.

În prezent conduitele adictive sunt tratate cu medicamente de substituție în rețele ambulatorii sau în secții specializate cu circuit semideschis. Acest sistem este aplicabil în orașele mari, în puținele centre pentru dependenți.

Deoarece preocupările și posibilitățile societății și ale statului pentru evitarea circulației drogurilor sunt active, dar nu suficiente, specialiștii în sănătate mintală și psihiatria copilului-adolescentului pot contribui constant la acțiunile antidrog.

Carol Davila a afirmat la începutul secolului XX că „Societatea noastră nu este pregatită să accepte

copiii străzii și drogații. Ei pot deveni infractori, iar Asistenții Sociali sunt plătiți dar nu pot face nimic". Această apreciere este valabilă și astăzi. Considerăm că prezentările din acest material pot fi folosite de specialiștii pediatri, neuropsihiatri de copii - adolescenți, de personalul din rețeaua de asistență a copiilor și adolescenților, din serviciile de expertiza medico-legală psihiatrică pentru minori, fiind informații și opțiuni în prevenția și tratamentul utilizării drogurilor.

*
* *

The possibilities of developing children's and adolescents' organisms to tolerate toxic substances from nature or external chemicals from the environment are limited. Nothing that is extra can pass without leaving traces-even injuries, especially if the "plus" is repeated with food (pepper, spices, salt, sugar – also called "white death"), alcohol, tobacco or with the majority of drugs and toxic substances that cause habit, toxicomania and addiction.

The etiopathogenesis of toxicomania is due to genetic factors, brain deficiencies, socio-familial causes, institutional deficiencies in children's care, and in juvenile and youth prisons.

The brain structures, the neural and biochemical circuits involved in the addiction process are deep structures: thalamus, hippocampus and tegmen tympany which, in combination with brain endorphins, associate with morphinic exo-substances and impose repeated demands that we call toxicomanias and addictions.

Modern research with opiate-type products has led to the discovery of the interdependence between brain endorphins and opiates such as morphine, or the other drugs. The same mechanisms of dependency on medication and of other types exo-dependency occur in all vertebrates, especially in mammals.

It is necessary to define the **drug** as the substance which, absorbed in the body, alters it in one or more functions: digestive, haematological, hepatic, biochemical and cerebral. These substances create habit, addiction and progressive mental disorders in perception, thinking, memory, behaviours, wills, personality, affectivity. Mostly, they are part of the psychotropic substances that address and injure the human psyche.

The drugs may be *vegetal* (mushrooms, toxic plants such as: absinthe, poppy, mushrooms, cocaine, caffeine, etc.), *animal* (toxins, poisons, extracts, etc.) and prepared by *chemical* synthesis including some drugs like phenobarbital, bromides, benzodiazepines, some antipsychotics, etc. Drug use and abuse leads to physical and mental harm, damaging the individual and affecting the community. By definition, repeated drug use leads to addiction.

Toxicomania is the need to consume drugs that are urgently required by brain centres and formations as well as the whole body, leading to a state of daily subordination and dependency.

The WHO definition of **dependency** is the mental and physical state that results from the interaction of a body with a substance, realizing the need to take the drug rhythmically, continuously and at short intervals to feel its psychic effects, and often to avoid somatic sufferings (predominantly pains) but also psychotrauma or mental illness (depression, anxiety, life deprivations, etc.).

In the 20th century, the use of classical drugs, I.e. psychotropic substances, was overcome, and man's weaknesses of attachment and dependency extended to new targets. This evolution has not led to forgetting the existing drugs. Mechanical dependencies have arisen: little toy trains and cars, household appliances: pantographs, radios, grinders, etc.; and addicts have been called collectors, followed by a rapid cyber-dependency that provides information, but also more and more catchy and harmful virtual traps, as they abolish direct human communication. Now, we are in the midst of more and more aggressive psychotropic drugs, which are rapidly creating addiction, doubled by virtual drugs.

In children and adolescents the attraction for card games has been surpassed and replaced by the game of roulette and the exciting "Monopoly". Old games: hopscotch, the jump, the "blind old woman", the whirligig, black-and-white, were replaced by pokemon, kendama and the mobile phone, TV, computer, etc. But recently the spinner has just emerged, a sort of three-petalled whirligig that rotates around a spindle, which the children turn from morning till night, specializing in mobility and skill. Experts warn that this hand mill has created addictions that are an

obvious way of simplistic fixation of stereotypes, but it is announced as one of the means that turns small children into docile, "trained" and subject to the globalization system.

According to the National Anti-drug Agency (NAA) national report on the drug situation in 2013, "drug consumption starts at lower and lower ages, even since the preparatory grade, and the number of drug addicts infected with hepatitis B and HIV has doubled".

At present, the youngest Romanian drug addict is only 6 years old. "He started, like many others, with the existing drugs in the family". Consumption of toxic substances and drugs evolves into the pathology of chronic intoxication, which suddenly or progressively alters the state of health. There is little information about the sacrifice of drug-producing people. Generally, growers and those who harvest the drug plants: cannabis, poppy juice, coca leaves, mescaline solutions, etc. are also consumers. In countries such as Afghanistan, India, Iraq or Mexico, Venezuela, Bolivia, there are countless people and children who are drugged with their own products. These drug addicts can easily be used as executors, being found in armies of terrorists or as suicide bombers. Another known example is that of the workers who handle nitroglycerin in military or pharmaceutical industries who suffer from heart attack, often fatal, when they suddenly stop using nitroglycerin (a vasodilator) daily.

We know today that combining drugs, such as alcohol, with psychotropic substances, or the combination of "CRACK" (heroin and cocaine) greatly shortens the installation of addiction. The history of inhalers of smoke (incense, fir, wormwood, sage, fern smoke etc.) or of volatile substances refers to vulnerable children and adolescents who become rapidly addicted to these substances.

In our country, we know the dependency on nitro-solvents, which many children and young people have inhaled in the conditions of forced des-institutionalization in 1992-1995, which were seen in the street without home and without income. They turned to the "drug of the poor" and soon became addicted, being nicknamed "Aurolaci" in those years because they were inhaling nitro-diluents from bags filled with a preparation of colloidal "gold" (bronze). Then it was also the inhalation of petrol vapours, kerosene, butane gas from small tourist flasks. It is said that the practice of inhaling these solvents started from Cluj, where Hungarian tourists brought it, this ritual spread rapidly to Oradea, Bucharest, Timisoara, Galati, Constanta, because the "aurolaci" travelled around the country by train.

Family genetic aspects of drug use are known from population cohort studies, proving that 5% of the descendants of a drug addict (alcohol, drugs, opiates) and 20% descendants of both narcomandrogophilic parents inherit or learn dependency and addiction. The safest are studies on alcoholics. Alcohol is the oldest known drug. In the first uses it gives the feeling of physical and mental comfort of short duration followed by negative effects due to the disinhibition produced by this drug. Children or adolescents are most vulnerable (lat: vulnus = wound) in engaging in alcoholic beverages because consumption of alcohol and tobacco gives them the impression they are mature. Addiction also arises from young people's parties, where about twenty drink alcohol, then just one or two drink the second and third day, too, etc. They have brain mechanisms to challenge drug recognition centres and to meet endorphins with alcohol. Further repeated drinking and smoking may be followed by combination with other drugs.

Street children, children who stray, use alcohol as food, as sedative-soothing and for heating-heat sensation. They respond to invitations to "drink something for annoyance" or "to honour joy". But let us remember the statistical findings: that children's attitude towards alcohol is learned in the family, that fathers have a greater influence on them, and alcoholic adults invite children to have alcohol with them. Adolescents' specific group: Street or neighbourhood "gang" is found in large cities in all countries. They meet in visible places where they can receive an "honour", or in the pubs (bars, dancing, clubs) where drugs are also offered.

The effects of repeated alcohol consumption are: demand for alcohol, irritability, fatigue, lack of appetite, loss of performance, at school, housework or at work, violence, aggression and crime. But alcohol and drugs may also lead minors to delinquency, that is to say, criminal offense for which they are forensically investigated for the discernment, without considering alcohol or other drugs. So, they come to the juvenile judges who have child and adolescent protection and defence missions - or they fit into legal articles

that place them in correctional institutions. It is statistically known that over 50% of the deaths of young people aged 15-19 are due to alcohol (traffic accidents, suicides, crimes).

Alcohol (alcoholism) is the fourth public health problem after cardiovascular disease, mental illness and cancer. Jellinek (1960) developed certain studies on alcoholism or on the alcoholic and identified alcoholism categories that valid for adolescents, too:

-Alpha alcoholism (α) found in neurotic, axiomatic, depressing personalities who adapt to substances with a rapid relieving effect;

- Beta alcoholism (β) refers to those forms that develop over a long period of alcohol intake: tasters, daily consumers in France suffering from cirrhosis, those with nutritional deficiencies, or those with a social habit of consuming wine, whisky, brandy, vodka etc.

- Gamma alcoholism (γ) is a serious form of adapting cellular mechanisms to daily doses of alcohol becoming addiction, which through search behaviours leads to aggression and criminal acts. These situations require rehabilitation in specialized hospitals.

- Delta alcoholism (d) consists of gamma alcoholism plus the impossibility of reducing or stopping alcohol consumption for at least a day or two days.

- Epsilon alcoholism (ε) is a serious form with dipsomania.

All five forms are due to brain defects in the cerebral centres: the thalamus, the hypothalamus, the cerebral tegmen, and the frontal lobes; this is a genetic framing or assimilated in life, or both etiologies described here.

Standard rules on the effects of alcohol consumption, known in international law, contain the following specifications:

a) Blood alcohol level less than 0.5gr ‰ (per liter) causes a decrease in attention and induces psychomotor sluggishness, this being a subclinical situation;

b) At a concentration of 0.5gr-1gr ‰ there is a noticeable decrease in performance, altered judgment and switching to compulsive acts;

c) The state of drunkenness is installed at the concentration of 1.5gr ‰ in which neurons are narcotised, euphoria, cerebellar disorders, lack of control of speech, of gestures and of self-criticism occur;

d) Blood alcohol level of 2 gram ‰ induces profound motor and mental deterioration;

e) The state of pre-coma is found in blood alcohol level of 3gr ‰;

f) Blood alcohol level 4 gr ‰ causes varying degrees of coma;

g) Death is established at the concentration of 5gr‰.

No delirum tremens is described in children and adolescents. This list can be used by ATI and neuroscience and child and adolescent psychiatry specialists in diagnosis, first aid and resuscitation, as well as in juvenile forensic expertise.

We enumerate other effects of alcoholism and other harmful influences on embryo-fetal life and children.
- Alcoholic embryofetopathy caused by alcoholic mothers or by those who use alcohol during the first three months of pregnancy consists of malformed children with microcephaly, flared nostrils, microphtalmia and psychomotor retardation.

- Amyloid embryofetopathy is known after the thalidomide sleeping pill, which was used by pregnant mothers during embryogenesis. It resulted in children without upper and / or lower limbs.
- Embryofetopathies with multiple malformations are found in the pregnancies exposed to irradiation in factories, radioactive mines, exposures to Rontgen or nuclear explosions in Japan or Chernobyl.

The interests and quests of adolescents for intense feelings and sensations also turned them to ethnobotanics. Ethnobotanic combinations have been in use for many years. There is an old teenage game to make corn silk cigarettes wrapped in corn leaves called "șușorci" in Romanian. This use would be an entry into the world of smokers, so it would be the adult game. A thick cigarette (a kind of cigar) is made whose sour smoke produces coughs, dizziness, headaches, lacrimation.

After 1990, the interests of pupils and young people turned to ethnobotanics in particular. Offers have penetrated schools, dormitories and boarding schools. These preparations can be made at home with recipes from the internet. The new euphoric boasts banana shells cooked in acetone, musk and lichens from trees, added to the "classic" formulas. The recipe "Headshot khill" also contains many vegetables, plus rats with rat poison. The producer in Cluj with masked name "O.S." sells Ethnobotanic drug recipes on "Blogspot.ro", and the "Ethnobotanic

Pressalert Archive" informs us that Timisoara holds the record of the number of young people who have arrived at the Emergence department in hospitals after the consumption of "doubled" ethnobotanics.

Current pharmaco-medical treatments, in conjunction with psychological and social forms of childhood-adolescent support, use methadone and buprenorphine treatments, which in turn are risky exo – substances.

Anti-drug strategies: Possible anti-drug measures begin as early as information campaigns, alerting and educating parents, knowing that children are the most exposed, especially those from families who practice smoking, alcohol use, or using drugs.

Primary children need to be warned, can get explanations about the dangers of trying to use cigarettes, attempting to imitate or play smoking cigarettes, consuming alcoholic beverages or drugs. Incorporating into scientific, sporting activities (running competitions, table sports, training and team games etc) including exercises with anti-drug glasses. It is logical to work with the National Anti-drug Authority (NAA), which would lead to real prevention possibilities.

At present, addictive behaviours are treated with substitution drugs in outpatient networks or in semi-open circuit specialized sections. This system is applicable in large cities, in the few centres for addicts.

Because the concerns and possibilities of society and the state to avoid drug trafficking are active, but insufficient, mental health specialists and child-adolescent psychiatry can constantly contribute to anti-drug action.

Carol Davila said at the beginning of the 20th century that "Our society is not prepared to accept street children and drug addicts. They can become criminals, and Social Assistants are paid but can not do anything." This appreciation is still valid today. We consider that the presentations of this material can be used by paediatric specialists, paediatric neuro-psychiatrists, child and adolescent care staff, psychiatric juvenile forensic services as information and options in prevention and the treatment of drug consumption.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. A.N.A. – Informații oficiale în Mass-Media, 2015, 2016 si 2017.
2. Autheume R., Parrot M.: Delirium halucinante. Revue de Psychiatrie. Ed. France Medical 1913-6.11-14
3. Cadoret R.J., O'Gorman T.W., Trongton E, Heywood Ellen: Alcoholism and antisocial personality. Arch.Gen.Psyhiat.1989,42,161-167
4. Culianu I.P.: Călătorie în lumea de dincolo. Ed. Nemira, 1994
5. D.S.M.: Manual of mental Disorders V, Bucharest, 1998
6. Filimon L.:Cine e balena albastră? Un hipnotizator virtual, paranoic, criminal în serie. Sugestie și dependență. Ed. Magazin Buc. 2017
7. Georgescu Monica: Portrete și efecte ale dependenței de substanțe. V.M.Nr. 18, mai 2017
8. Goodwin D.W.:Alcoholism and genetics. Arch. Gen. Psychiat.1985. 42;171-174
9. Gorgos C. Dicționar Enciclopedic de Psihiatrie vol I -– Edit. Medicală București 1987
10. Grave. W.M., Cadaret R.J.:Genetic factors in drog.The Bilogy of alcoholism.Plenum Press, 1983.7.31-56
11. Regis.E.:Polytoxicomanie:Alcolisme, Morfinism, Etherisme et Chloralisme. Ed.Librairie O. Doin, Paris 1923
12. Regis E.:L'etat tetaniform dans l'intoxication cocainic. Librairie O.Doin, Paris, 1923
13. Regis E.:Precis de Psychiatrie.Colection Testut. Ed.Librairie O. Doin, Paris, 1923
14. Rognes de Fursac:Oxycarbonisme avec confusion mentale,amnesia retro et anterograde. FrancePress 1930.6.22-24
15. Rognes de Fursac, Regis E.:Saturnisme aux travailleurs en typographie. France Press 1931.10.6-12
16. R.B.:Drogul Jihadiștilor:Captagon a ajuns la Paris Nr. 8318-mai 2017
17. Strasbaugh I.:Book lead way to other world.Chronicle,Chicago Univ. 1991,Nr.16
18. Teodorescu Fl.:Introducere în genetica psihopatologiei.Edit.Neuron a Fundației Petre Andrei.Iași.1996
19. Teodorescu Fl. Și colab.:Dinamica tabloului psihopatologic în familia alcoolicului. Considerații clinico-genetice în Viitorul Psihiatriei.1980.Iași(620-624)
20. Tribolet S., Paradas C.: Guide Pratique de Psychitrie ed.II, Edit. Heures de France,1993;
21. Tudor G.:Spinnerul, jucăria care sucește mințile.Magazin Nr.1352, Edit. Magazin Tipomedia, București,2017
22. Wikipedia 2017 – Capitolul droguri și dependență

Tulburările de somn la copii cu paralizie cerebrală

Sleep Disorders in Children with Cerebral Palsy

Nadejda Lupușor [1,2], Nineli Revenco[1,2], Adrian Lupușor[3], Mariana Sprincean[1,2], Cornelia Calcîi[1,2], Svetlana Hadjiu[1,2]

REZUMAT

Introducere: Paralizia cerebrală (PC) este o patologie frecvent întâlnită la copii, incidența fiind de 2-2,5 la 1000 nou-născuți vii. Somnul este un proces crucial pentru creșterea și dezvoltarea copiilor. Pentru copiii cu PC, somnul este esențial și pentru procesul de recuperare. Astfel, tulburările de somn (TS), care se întâlnesc frecvent în cazul copiilor cu PC (prevalența fiind estimată între 20-42%), influențează negativ procesele de creștere, dezvoltare și recuperare. Lucrarea de față este o sinteză a literaturii de specialitate, care are ca **scop** analiza corelațiilor dintre paralizia cerebrală și tulburările de somn la copii. Ulterior se preconizează și un studiu practic.

Material și metodă: A fost realizată o analiză a celor mai recente surse științifice prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, „HINARI" și Google Academic cu ajutorul **cuvintelor cheie**: paralizia cerebrală la copii și tulburări de somn. Au fost consultate listele de referințe a unor articole în căutarea referințelor suplimentare.

Rezultate: PC generează factori de risc pentru dezvoltarea TS, au fost evidențiati 21 de factori, divizați în intrinseci (diversele comorbidități la PC – epilepsia, tulburările psihiatrice etc.) și extrinseci (factorii socio-familiali, intervențiile medicale și farmacologice). Acești factori determină la copiii cu PC un spectru larg de TS care depind de evoluția tabloului clinic și de comorbidități.

La rândul lor, TS la copiii cu PC afectează semnificativ dezvoltarea fizică, performanța emoțională și cognitivă a copilului care se răsfrâng negativ asupra procesului de recuperare și calității vieții pacienților și familiei.

Concluzie: Corelațiile dintre PC și TS sunt bidirecționale și de agravare reciprocă. În procesul de evaluare a copiilor cu paralizie cerebrală este important de scos în evidență și minimalizat factorii care pot declanșa tulburări de somn. Totodată, diagnosticarea și rezolvarea timpurie a tulburărilor de somn la copiii cu PC scade morbiditatea, îmbunătățește eficacitatea recuperării și crește calitatea vieții pacienților și a familiilor lor..

Cuvinte cheie: paralizie cerebrală, tulburări de somn, copii.

SUMMARY

Background: Cerebral palsy (CP) is a common pathology in children, with an incidence of 2-2.5 per 1,000 live births. Sleep is a crucial process for child growth and development. For children with CP, sleep is also essential in the recovery process. Thus, sleep disorders (SD), which are common in children with CP (prevalence estimated between 20-42%), have a negative impact on growth, development and recovery.

This paper is a synthesis of specialized literature with the **aim** to analyze the correlations between cerebral palsy and sleep disorders in children. A practical study is also expected for the future.

Material and method: An analysis of the latest scientific sources was conducted using the search engines PubMed, "HINARI" and Google Academic using such **keywords** as: sleep disorders [and] children, cerebral palsy. The reference lists of articles have been consulted in search of additional references.

Results: CP is a source of risk factors for SD development: was established 21 factors divided in two groups: intrinsic factors (various CP comorbidities - epilepsy, psychiatric disorders, etc.) and extrinsic factors (socio-familial, medical and pharmacological interventions). These factors trigger in children with CP a broad spectrum of SD which are also influenced by CP presentation and comorbidities.

In turn, SD in children with CPs significantly affects physical development, emotional and cognitive performance, which in result negatively influence the recovery process and the patient's and family's quality of life.

Conclusion: Correlations between CP and SD are bidirectional and mutual worsening. In the process of evaluating children with cerebral palsy, it is important to highlight and then to reduce that factors that can trigger sleep disturbances. At the same time, early diagnosis and correct treatment of sleep disorders in children with CP decreases morbidity, improves recovery, and increases the quality of life of patients and their families.

Keywords: cerebral palsy, sleep disorders, children.

[1] Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[2] Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
[3] Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova
Adresa de corespondență:
Lupușor Nadejda, e-mail: nadia_lupusor@yahoo.com

[1] Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu",
[2] Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova
[3] Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova

Coresponding Author:
Lupușor Nadejda, e-mail: nadia_lupusor@yahoo.com

INTRODUCERE

Paralizia cerebrală (PC) este o patologie frecvent întâlnită la copii, incidența fiind de 2-2,5 la 1000 nou-născuți vii [1]. Somnul este un proces crucial pentru creșterea și dezvoltarea copiilor, pentru procesul de învățare și starea generală de sănătate [2] [3]. Pentru copiii cu PC, somnul este esențial și pentru procesul de recuperare. Studiile arată că în ultimii 20 de ani, durata somnului la copii a scăzut, iar incidența tulburărilor de somn (TS) diagnosticate este în creștere. TS se întâlnesc mult mai frecvent în cazul copiilor cu PC (prevalența fiind estimată între 20-42%) [4] [1] [5] [6], și influențează negativ nu doar procesele de creștere, dezvoltare dar și procesul de recuperare. Se estimează că până la 85% din copiii cu tulburări în neurodezvoltare, inclusiv PC, suferă de o tulburare a somnului clinic semnificativă [7]. D.M. Romeo și al. [8] au relatat o incidență peste 30% a TS la copii cu PC de vârstă preșcolară. De asemenea calitatea vieții scăzută a copiilor cu PC a fost asociată cu insomnie și somnolență excesivă ziua [9]. Problemele de somn la acești copii încep de la o vârstă fragedă și persistă pe parcursul vieții. Aceste tulburări sunt în detrimentul dezvoltării fizice și comportamentale, performanței școlare și sănătății mintale, ultima referindu-se și pentru îngrijitorii acestor copii [7,10].

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost realizată o analiză a celor mai recente surse ştiințifice prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, ,,HINARI" şi Google Academic cu ajutorul cuvintelor cheie: paralizia cerebrală la copii și tulburări de somn. Au fost consultate listele de referințe a unor articole în căutarea referințelor suplimentare.

REZULTATE

În literatura analizată sunt descriși mai mulți factori și mecanisme prin care PC generează un spectru larg de TS, care depind de evoluția tabloului clinic și de comorbidități [1,9,10]. Acești factori au fost divizați în intrinseci (diversele comorbidități la PC – epilepsia, tulburările psihiatrice etc.) și extrinseci, numiți și factori de mediu (factorii socio-familiali, intervențiile medicale și farmacologice) (tabelul I).

Dintre **factorii intrinseci**, o nosologie frecvent întâlnită la copiii cu PC reprezintă **epilepsia și convulsii nocturne** [4]**.** Prezența epilepsiei comorbide este un factor de risc sigur pentru dezvoltarea TS la copii cu dizabilități în neurodezvoltare. Mecanismele sunt complexe, și includ fragmentarea somnului secundar convulsiilor și compromiterea somnului și vigilienței din timpul zilei din cauza preparatelor anticonvulsivante. Romeo D. et al. au găsit o incidență a TS la 33% din copiii cu PC și epilepsie activă, la 17% din copiii cu epilepsie controlată, și la 7% din copiii cu PC fără epilepsie [8].

De asemenea s-a observat că există o legătură între tipul epilepsiei și tulbăririle de somn. Astfel, un studiu [11] a demonstrat că tipul de epilepsie

Tabel I. Factorii de risc pentru tulburările de somn la copiii cu PC [9]

Intrinseci	Extrinseci
Neurologici Epilepsie/ convulsii nocturne Disfuncția trunchiului cerebral Secreție anormală de melatonină Dizabilități intelectuale/tulburări cognitive **Sănătate mintală** Tulburări psihiatrice Tulburări de comportament **Oftalmologice** Cecitate/tulburări vizuale **Auz** Afectarea auzului **Căile respiratorii superioare** Tonus anormal a căilor respiratorii superioare **Pulmonar** Aspirație pulmonară **Gastrointestinal** Reflux gastro-esofagian **Musculoscheletal** Tipul de PC Limitări posturale/spasticitate musculară Discomfort fizic/ durere musculară	**Factori socio-familiali** Bed-sharing (adesea acești copii dorm cu cineva în pat) Copii monoparentali Bunăstarea materială a familiei Somnul îngrijitorului **Intervenții chirurgicale și farmacologice** Anticonvulsivante Utilizarea dispozitivelor (echipamente posturale în timpul nopții, orteze de noapte, hyperbolide mastication) Intervenții chirurgicale pentru permeabilizarea căilor respiratorii superioare

influențează arhitectura somnului, astfel că pacienții cu epilepsii generalizate au un timp total de somn, un index de eficacitate şi o durată a somnului REM semnificativ diminuate față de pacienții cu epilepsii parțiale.

Un alt factor important care influențează negativ calitatea somnului la copiii cu epilepsie este politerapia medicamentoasă antiepileptică. Astfel, la copiii cu politerapie, somnului REM și eficacitatea somnului sunt diminuat semnificativ față de pacienții netratați. Ca urmare, acești pacienții prezintă tulburări de învățare în comparație cu pacienții care au un somn REM suficient [11].

Un alt factor intrinsec este secreție anormală de melatonină. Melatonina este hormonul implicat în reglarea somnului prin menținerea ritmului cicardian. Câteva studii au determinat că copiii cu deficiențe psihice sau dizabilități intelectuale, care coexistă frecvent cu PC, prezintă tulburări de secreție a melatoninei [7,12]. Totodată, prezența **tulburărilor vizuale** primare sunt de asemenea un factor de risc pentru TS – ele pot afecta inițierea și menținerea somnului prin efectul lor asupra secreției de melatonină și lipsa percepției luminii. Conform unor studii de la 20 la 50% de copii cu PC au percepția luminii scăzută [7].

Dizabilități intelectuale sau/și tulburări cognitive precum și prezența unor comorbidități cum este autismul sau sindromul de hiperactivitate și deficit de atenție predispun la un somn insuficient cantitativ. Este raportat că 30% până la 50% din copiii cu PC au asociat retard mintal sau dizabilitate intelectuală. Una din explicații este că dizabilitatea intelectuală și tulburările de comportament predispun la o igienă precară a somnului și o rutină de somn neadecvată [4,13].

Disfuncția trunchiului cerebral poate afecta ritmul cicardian și latența de adormire [10].

Tulburările de respirație în timpul somnului sunt frecvente, dar subestimate; acestea includ evenimente obstructive secundare tonusului anormal al căilor respiratorii superioare și evenimente centrale secundare controlului slab al trunchiului cerebral, aspirație și refluxului gastroesofagian.

Anomaliile structurii și tonusului căilor respiratorii superioare pot contribui la dezvoltarea apneei de somn [10].

Tulburări ale tonusului muscular. Pentru cei cu spasticitatea întregului corp, spasmele musculare și necesitatea repoziționării noaptea pot avea ca rezultat un somn perturbat [1, 14]. Un studiu recent [14] efectuat pe 35 de copii cu PC bilaterală (de exemplu, tetraplegie spastică sau diplegie) și spasticitate severă au prezentat o diminuare a trezirilor pe timp de noapte și severității durerii obiective după 6 luni de la implantarea unei pompe intratecale cu baclofen. Un alt studiu [7] efectuat pe 26 de copii cu PC tetraplegică a raportat îmbunătățirea somnului după tratamentul spasticității membrelor inferioare cu injectare de toxină botulinică tip A.

Durerea. Durerea interferează cu somnul și există dovezi că relația este bidirecțională, astfel încât privarea de somn crește severitatea durerii, iar durerea crescută duce la TS. Spasticitatea, tonusul muscular anormal, mișcările involuntare și posturile anormale, escarele cresc durerea la acești pacienți. Într-un studiu [5] în care au fost analizate tulburările de somn la copiii cu PC după criteriul prezenței/absenței durerii, autorii au determinat că problemele de somn au fost mai frecvente în grupul cu dureri netratate și au inclus așa tulburări de somn ca: parasomnii, diminuarea duratei somnului și respirație dezorganizată în somn.

Factorii extrinseci. Un alt aspect important al fiziopatogeniei tulburărilor de somn la copiii cu paralizie cerebrală îl constituie influența mediului înconjurător, situația socio-economică a familiei (familii social vulnerabile, familiile monoparentale care nu pot să asigure un mediu prielnic pentru somn), lipsa igienei somnului, etc. De semenea, somnul la copiii cu PC poate fi influențat negativ de administrarea diferitor preparate medicamentoase (anticonvulsivante, miorelaxante). Acestea pot, singure sau în combinație, să modifice gradul de menținere a somnului, cresc riscul de tulburări de respirație în somn și reduc nivelul de vigilență în timpul zilei [8,9,15]. Utilizarea dispozitivelor medicale (echipamente posturale în timpul nopții, orteze de noapte etc) la acești copii de asemenea perturbă somnul.

Ca urmare a influenței factorilor intrinseci/ extrinseci menționați anterior, copiii cu PC pot dezvolta un spectru larg de tulburări de somn: dificultăți în inițierea și menținerea somnului, treziri frecvente, tulburări de respirație în somn, bruxism, hiperhidroză nocturnă, somnolența excesivă în timpul zilei, insomnie, coșmaruri, parasomnii (somnambulism, tulburări de trecere de la starea de somn-veghe) [1,7,16]. Cele mai frecevente tulburări de somn la copii cu PC sunt tulburările de inițiere

și menținere a somnului, tulburările de tranziție somn-veghe [7]. De asemenea copii cu PC prezinta un risc crescut de a dezvolta tulburări de respirație în somn, în special sindromul de apnee obstructivă în somn din cauza tonusului muscular al căilor respiratorii superioare diminuat sau din cauza afectării centrului respirator [7,17]. Elsayed [5], studiind 100 de copii cu PC, care au fost împărțiți în preșcolari și școlari a determinat că în grupul preșcolarilor 46,2% de copii prezintă insomnie precoce și 50% bruxism în somn. În grupul de vârstă școlară 50% din copii au prezentat tulburări de repirație în somn, 50% coșmaruri, 12,5% somnilocvie, iar 62,5% au prezentat somnolență excesivă în timpul zilei.

Studiile electrofiziologice au relatat patternuri anormale ale electroencefalogramei (lipsa mișcărilor globilor oculari și dereglarea structurii și frecvenței fusurilor de somn) în timpul somnului la mai mult de 50% din copiii cu PC. Aceste modificări pot agrava evoluția și prognosticul tulburărilor mentale, neurologice sau medicale la pacienții cu PC.

Tulburări respiratorii la copii cu PC. Apneea obstructivă în somn este comună pentru copii cu PC. În populația generală apneea de somn are o prevalență între 1 și 4%. În studiul efectuat de Newman și colegii săi, din 173 de copii cu PC 14,5% au prezentat un scor patologic pentru tulburările de respirație în somn. Apneea obstructivă în somn este caracterizată prin obstrucția căilor respiratorii superioare în timpul somnului. La copii cu PC sunt mai mulți factori implicați în fiziopatogenia TS: factori anatomici cum ar fi fața disproporțională, modificări mandibulare, dereglări de tonus muscular al căilor respiratorii superioare (hipotonie, hipertonie sau distonie). Alte elemente care mai pot contribui sunt controlul central insuficient al respirației, obezitate, medicamente care deprimă tonusul musculaturii căilor respiratorii superioare. Apneea obstructivă de somn are multiple sechele, influiențează negativ dezvoltarea fizică, tulburările cardiorespiratorii, tulburări neurocomportamentale și deces. Diagnosticul și managementul apneii obstructive în somn previne dezvoltarea complicațiilor. Primul pas în diagnostic este un istoric detaliat al somnului, respirația zgomotoasă, sforăitul în timpul somnului sau stării de veghe, pauze respiratorii în timpul somnlui și somnolența diurnă. Examenul fizic poate releva o hipertrofie a vegetațiilor adenoide sau a amigdalelor palatine. Standardul de aur pentru diagnosticarea paraclinică a tulburărilor de somn este polisomnografia. Cu toate acestea, polisomnografia este costisitoare și nu este acccesibilă în toate centrele. Altă metodă este poligrafia cardiorespiratorie nocturnă eficientă în detectarea apneii obstructive de grad moderat sau sever. Chestionarul Pediatric al somnului și scorul Brouillette pot servi ca instrumente de screening. Mai pot fi necesare radiografia laterală a gâtului sau endoscopia flexibilă pentru a demonstra hipertrofia tonsilară, fluoroscopia căilor respiratorii superioare, tomografia comuterizată, RMN în cazul în care obstrucția rămâne neclară. Tratamentul este individualizat, și depinde de etiologia apneii obstructive. Adenozilectomia este tratamentul în cazul hipertofiei adenotonzilare. Uneori copiii cu PC au nevoie de tratament chirurgical, cum ar fi avansarea mandibulară. Deci o parte importantă a tratamentului apneei obstructive de somn la copiii cu paralizie cerebrală este identificarea și un management al comorbidități cum ar fi de reflux gastroesofagian, hipersalivație, și obezitate.

Consecințele TS sunt de spectru larg și afectează atât copilul, cât și familia. Se știe că TS au un efect negativ asupra comportamentului în timpul zilei, atât la copiii cu sau fără dizabilități în neurodezvoltare, așa ca hiperactivitatea, agresivitatea, impulsivitatea. Deficiența de somn la copiii cu PC afectează semnificativ dezvoltarea fizică, performanța emoțională și cognitivă a copilului și influențează negativ asupra îngrijitorilor, care de asemnea sunt privați de somn [1].

CONCLUZII

Corelațiile dintre PC și TS sunt bidirecționale și de agravare reciprocă. În procesul de evaluare a copiilor cu paralizie cerebrală este important de scos în evidență și minimalizat factorii care pot declanșa tulburările de somn. Totodată, diagnosticarea și rezolvarea timpurie a tulburărilor de somn la copiii cu PC scade morbiditatea, îmbunătățește eficacitatea recuperării și crește calitatea vieții pacienților și a familiilor lor.

*
* *

BACKGROUND

Cerebral palsy (CP) is a common pathology in children, with an incidence of 2-2.5 per 1,000 live births [1]. Sleep is a crucial process for child growth and development, learning and general health [2,3]. For children with CP, sleep is also essential for the recovery process. Studies show that sleep duration in children has decreased over the last 20 years, in the same time, the incidence of sleep disorders (SD) is increasing. SD are more common in children with CP (prevalence estimated between 20-42%) [1,4,5,6] and negatively affects not only growth, development, but also the recovery process. It is estimated that up to 85% of children with neurodevelopmental disabilities, including CP, suffer from a clinically significant sleep problem [7]. D.M. Romeo et al. [8] reported an incidence of SD over 30% in pre-school children with CP. Also, low quality of life of children with CP was associated with insomnia and excessive daytime sleepiness [9]. Sleep problems in these children start at an early age and continue throughout their lives. These disorders are detrimental to the physical and behavioral development, school performance and mental health, the latter also referring to their caregivers [7,10].

MATERIAL AND METHOD

An analysis of the latest scientific sources was conducted using the search engines PubMed, "HINARI" and Google Academic with the help of **keywords**: sleep disorders [and] children, cerebral palsy. The reference lists of articles have been consulted in search of additional references.

RESULTS

In the literature were described several factors and mechanisms by which the CP generates a wide spectrum of SD, which are also influenced by CP presentation and comorbidities [1,9,10]. These factors were divided into intrinsic (various CP comorbidities - epilepsy, psychiatric disorders, etc.) and extrinsic, also called environmental factors (socio-familial factors, medical and pharmacological interventions) (Table I).

Among the **intrinsic factors**, a common comorbidity in children with CP is **epilepsy and nocturnal seizures** [4]. Epilepsy is a risk factor for SD onset in children with neurodevelopment disabilities. Physiopathological mechanisms are complex, and add in sleep fragmentation because of seizures, sleep architecture disruption and daytime sleepiness due to anticonvulsant medications. Romeo D. et al. found an incidence of SD in 33% of children with CP and active epilepsy, in 17% of children with controlled epilepsy, and in 7% of children with CP without epilepsy [8].

It has also been observed that there is a link between the type of epilepsy and the sleep disorder. Thus, one study [11] demonstrated that the type of epilepsy influences sleep architecture, so patients with

Tab. I. Comorbidities and their relationship with factors related to sleep disorders in children with CP [9]

Intrinsic	Extrinsic
Neurological	**Socio-familial variables**
Epilepsy/nocturnal seizures	Bed-sharing
Brainstem dysfunction	Single parents
Abnormal melatonin secretion	Caregiver employment status
Intellectual disabilities/cognitive Impairment	Caregiver sleep problems
Mental health	**Clinical-surgical and pharmacological interventions**
Psychiatric problems	Anticonvulsants
Behavioral problems	Use of devices (night postural equipment, night orthoses, hyperbolide mastication)
Ophthalmological	Surgery for upper airway patency (tongue base suspension)
Blindness/visual impairment	
Hearing	
Hearing impairment	
Upper airway	
Abnormal airway muscle tone	
Pulmonary	
Pulmonary aspiration	
Gastrointestinal	
Gastro-esophageal reflux	
Musculoskeletal	
Type of cerebral palsy	
Postural limitations/muscle spasticity	
Physical discomfort/muscle pain	

generalized epilepsy have a total sleep time, sleep efficacy index, and REM sleep duration significantly diminished compared to patients with partial epilepsy.

Another important factor that negatively impacts the quality of sleep in children with epilepsy is an antiepileptic drug therapy. Thus, in children with polytherapy, REM sleep duration and sleep efficacy are significantly diminished compared to untreated patients. As a result, these patients have learning difficulties compared to patients with normal REM sleep duration [11].

Another intrinsic factor is abnormal secretion of melatonin. Melatonin is the hormone involved in sleep initiation and circadian rhythm regulation. Several studies have determined that children with mental or cognitive disabilities, which frequently coexist with CP, have disturbed melatonin secretion [7,12]. At the same time, the coexistence of primary **visual disturbances** in patients with CP, represent also a risk factor for SD. Because of lack or alteration of light perception, CP patients with visual disturbances can have disturbed sleep onset and maintenance through the effect of decreased melatonin secretion. According to studies 20 to 50% of children with CP have low light perception [7]. **Brain stem dysfunction** may also affect circadian rhythm and sleep onset latency [10].

Mental disabilities and cognitive impairment as well as the presence of comorbidities such as autism or hyperactivity and attention deficit syndrome predispose to decreased sleep duration. It is reported that 30% to 50% of children with CP have mental retardation or cognitive impairment. The negative influence on sleep can be explained by the fact that cognitive impairment and mental disorder are frequently associated with poor sleep hygiene and an inappropriate sleep routine [4,13].

Breathing-Related Sleep Disorder is common, but underestimated in CP children. These disturbances are characterised by obstructive or central sleep apneas and/or alveolar hypoventilation and they develop in CP patients due abnormalities of upper airway structure or tone, poor brain stem control, or because of muscle weakness [10].

Obstructive sleep apnea is common for children with CP. In the general population, sleep apnea has prevalence between 1 and 4%. In the study by Newman and his colleagues, 173 children with CP 14.5% had a pathological score for breathing-related sleep disorders. Obstructive sleep apnea is characterized by obstruction of the upper airways during sleep. In children with CP there are several factors involved in SD pathophysiology: anatomical factors such as the disproportionate face, mandibular changes, muscular dysfunction of the upper respiratory tract (hypotonia, hypertonia or dystonia). Other elements that can contribute are insufficient central control of breathing, obesity, drugs that depress the tone of the upper airway muscles. Obstructive sleep apnea has multiple squeals, adversely affects physical development, cardiorespiratory and neurodegenerative disorders and also increases the risk for sudden death. Appropriate diagnosis and management of obstructive sleep apnea prevents the development of it's side effects. While diagnosing a patient with suspicion for sleep apnea, it is mandatory to take a detailed history of sleep, noisy breathing, snoring during sleep or wakefulness, breathing pauses during sleep, and daytime sleepiness. Physical examination may reveal a hypertrophy of adenoid or palatine tonsils. The gold standard for the paraclinic diagnosis of sleep disorders is polysomnography. However, polysomnography is costly and is not accessible in all medical centers. Another effective method is nocturnal cardiorespiratory polygraphy for the detection of moderate or severe obstructive sleep apnea. Pediatric sleep questionnaire and Brouillette score can serve as screening tools. Flexible endoscopy may be required to demonstrate tonsillar hypertrophy. The treatment is individualized and depends on the etiology of obstructive sleep apnea. Adenozilectomy is the treatment for adenotonsillar hypertrophy. Sometimes children with CP need surgical treatment, such as mandibular advancement. Also, an important part of the management of obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy is the identification and appropriate treatment of such comorbidities as gastroesophageal reflux, hypersalivation, and obesity.

Disturbances of muscle ton. For those with spasticity of the whole body, muscle spasms and the need for repositioning at night can result in disrupted sleep [1,14]. A recent study [14] performed on 35 children with bilateral CP (ex: spastic tetraplegia or diplegia) and severe spasticity showed a decrease in nighttime awakenings and severity of pain 6 months later after an implantation of baclofen intrathecal pump. Another study [7] conducted on 26 children with tetraplegic CP reported improvement in sleep after treatment of lower limb spasticity with Botulinum toxin type A injection.

Pain. Pain interferes with sleep and there is evidence that the relationship is bidirectional, so deprivation

of sleep increases the severity of pain, and increased pain leads to SD. Spasticity, abnormal muscle tone, involuntary movements and abnormal postures, scarring, increase the pain in these patients. In a study [5] in which sleep disorders were analyzed in children with CP based on the presence or absence of pain, the authors determined that sleep problems were more common in the group with untreated pain and included such sleep disorders as: parasomnias, diminishing sleep duration and sleep disturbed breathing.

Extrinsic factors. Another important aspect of the pathophysiology of sleep disorders in children with cerebral palsy is the influence of the environment, the socio-economic situation of the family (socially vulnerable families, single-parent families that cannot provide a sleeping environment), lack of sleep hygiene, etc. Similarly, sleep in children with CP can be adversely affected by the administration of various medications (anticonvulsants, myorelaxants). They can, alone or in combination, modify the degree of sleep maintenance, increase the risk of sleep disturbances and reduce the level of daytime alertness [6,8,15]. The use of medical devices (postural equipment at night, night-time orthotics, etc.) in these children also may disturb sleep.

As a result of the above-mentioned intrinsic/extrinsic factors, children with CP may develop a wide range of sleep disorders: difficulties in initiating and maintaining sleep, frequent awakenings, sleep disturbances, bruxism, nocturnal hyperhidrosis, excessive daytime sleepiness, Insomnia, nightmares, parasomnias (sleepwalking, sleep-waking disorders) [1,7,16]. The most common sleep disorders in children with CP are difficulties in initiating and maintaining sleep, sleep-wake transition disorders [7]. Children with CP also have an increased risk of developing sleep disturbances, especially obstructive sleep apnea due to diminished upper airway muscle tone or because of respiratory center dysfunction [7,17]. Elsayed [5], studying 100 children with CP, who were divided into preschools and schoolchildren, determined that 46.2% of children from preschool group had sleep-onset insomnia and 50% bruxism. In the school age group, 50% of children experienced breathing-related sleep disorder, 50% nightmares, 12.5% sleep talking, and 62.5% experienced excessive daytime sleepiness.

Electrophysiological studies reported abnormal patterns of electroencephalogram (lack of rapid eye movements and disruption of the structure and amount of sleep spindles) during sleep in more than 50% of children with CP. These changes can slow the improvements and outcomes of mental, neurological or medical disorders in CP patients.

The consequences of the SD are wide-ranging and affect both the child and his family. It is known that SD has a negative consequence on daytime behaviour, both in children with or without disabilities in neurodevelopment, such as hyperactivity, aggression, impulsivity. Sleep deficiency in children with CP significantly affects the physical development, emotional and cognitive performance of the child, and negatively affects carers who are also deprived of sleep [1].

CONCLUSIONS

Correlations between CP and SD are bidirectional and mutual worsening. In the process of evaluating children with cerebral palsy, it is important to highlight and then to reduce that factors that can trigger sleep disturbances. At the same time, early diagnosis and correct treatment of sleep disorders in children with CP decreases morbidity, improves recovery, and increases the quality of life of patients and their families.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Dutt R., Roduta-Roberts M. a. Brown. A., „Sleep and Children with Cerebral Palsy: A Review of Current Evidence and Environmental Non-Pharmacological Interventions.," *Children,* vol. 2, pp. 78-88, 2015.
2. Newman. C.J., „Sleep: the other life of children with cerebral palsy.," *Developmental Medicine & Child Neurology,* vol. 56, p. 605–6117, 2014.
3. Solyom R., Boghiu D. „Acta Medica Transilvanica.," *Tulburările de somn, boala lumii moderne. Revizuirea literaturii,* vol. 2, nr. 2, pp. 145-148, 2013.
4. Atmawidjaja. R. a. al., „Sleep disturbances in Malaysian children with cerebral palsy," *Developmental Medicine & Child Neurology,* vol. 56, p. 681–685, 2014.
5. Hasanein. B. a. a. Elsayed R., „ Sleep assessment of children with cerebral palsy: Using validated sleep questionnaire," *Ann. Indian Acad. Neurol.,* vol. 16, p. 62–65, 2013.
6. Newman H. Regan M., „Sleep disorders in children with cerebral palsy," *Developmental Medicine & Child Neurology ,* vol. 48, p. 564–568, 2006.

7. Simard-Tremblay E., Constantin. E. „Sleep in Children With Cerebral Palsy: A Review.," *Journal of Child Neurology,* vol. 26, nr. 10, pp. 1303-1310, 2011.

8. Romeo D.M, Brogna. C. „ Sleep disturbances in preschool age children with cerebral palsy: a questionnaire study" *Sleep Medicine,* vol. 15, p. 1089–1093, 2014.

9. Lelis A.L, Cardoso. M. Wendy. A.H., „Sleep disorders in children with cerebral palsy: An integrative review.," *Sleep Medicine Reviews 30,* vol. 30, pp. 63-71, 2016.

10. Gringras. P., „Sleep disorders in cerebral palsy.," *Developmental Medicine & Child Neurology,* vol. 59, p. 343–354, 2017.

11. Valentina Maria Racaru „Tulburările de somn la copiii cu epilepsie.," în *Teză de doctor. Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Haţieganu"* , Cluj-Napoca, 2012.

12. Zucconi M., Bruni. O. „Sleep disorders in children with neurologic diseases.," *Semin Pediatr Neurol.,* vol. 8, pp. 258-275, 2001.

13. Didden R, Korzilius. H. Van Aperlo B. e. a. „ Sleep problems and daytime problems behaviours in children with intellectual disability.," *J Intellect Disabil Res.,* vol. 46, nr. 7, pp. 537-547, 2002.

14. Ramstad K, Jahnsen. R. Lofterod B. Skjeldal O. Continuous intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: when does improvement emerge?," *Acta Paediatr.,* vol. 99, pp. 1661-1665, 2010.

15. Türkkaniet. M. H. a. Koyuncu E., „ Sleep disordered breathing in children with cerebral palsy.," *Sleep Medicine,* vol. 30, pp. 146-150, 2017.

16. American Academy of Sleep Medicine, „International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual. Westcheste," 2005.

17. Zuberi S. e. a. Dorris L., „Sleep problems in children with neurological disorders.," *Dev Neurorehabil. ,* vol. 11, pp. 95-114, 2008.

Orteza dinamică lycra – o alternativă în tratamentul paraliziei cerebrale

Sensory dynamic lycra orthosis - an alternative in the treatment of cerebral palsy

Ligia Robănescu[1], Cristina Bojan[2]

REZUMAT

Studierea purtării ortezei dinamice lycra timp de 3 luni de către copii cu paralizie cerebrală a demonstrat că mișcările acestora devin mai rapide, mai eficiente și necesită mai puține corecții. Acest lucru a devenit evident prin ameliorarea semnificativă a timpului de realizare a unei mișcări, în fluența mișcării. De subliniat că pacienții cu distonie sau cei ataxici prezintă cele mai importante îmbunătățiri.

Cuvinte cheie: paralizie cerebrală, spasticitate, distonie, orteza dinamica lycra, reabilitare.

SUMMARY

Following the wearing of lycra splints fot 3 months, children with cerebral palsy displayed movements that were faster, more efficient and required less secondary corrections. This was evident by the significant improvements in movement time, fluency of movement. Notably, chidren with dystonia and ataxia showed the greatest improvements in movement jerkiness with splinting.

Keywords: cerebral palsy, spasticity, dystonia, dynamic lycra splints, rehabilitation.

Paralizia cerebrala (PC) este definită ca un ansamblu de tulburări de mișcare și/sau ale posturii, tulburări permanente, dar putând avea în timp modificări clinice.

Acestea sunt datorate unei leziuni sau ale unei anomalii neprogresive, ale unui creier imatur sau în dezvoltare.

Formele clinice în funcție de simptomatologia neurologică sunt:

– Formele spastice piramidale
– Formele diskinetice: coreice și distonice (extrapiramidale)
– Formele ataxice, deseori asociate cu hipotonie.

Tratamentul de reabilitare pentru aceste tulburări motorii include kinetoterapie, terapie ocupațională, infiltrații cu toxină botulinică, ortezare, intervenții chirurgicale.

În ultimii 13 ani s-au publicat studii randomizate în Anglia, Australia și Germania, pe perioade de 3 luni privind tratamentul cu orteza dinamică Lycra, observându-se modificări semnificative ale timpului necesar unei mișcări, preciziei prehensiunii, diminuarea distoniilor [1].

Studiile au acoperit cazuri cu tetrapareză, hemipareză, distonii. În cazurile cu hemipareză spastică, ortezarea membrului superior (MS) afectat, a obținut diminuarea hipertoniei datorită efectelor unei încălziri constante, a presiunii circumferențiale constante, a unui stratching prelungit.

Această orteză soft nu influențează numai spasticitatea, dar și postura și modul de mișcare, în sensul fluenței mișcării, fără tremor sau componente diskinetice în momentul prehensiunii și manipulării obiectelor [2, 3].

O unitate de mișcare este definită ca un pattern oscilant de accelerație urmat de o decelerație.

Un adult fără probleme neurologice necesită o singură unitate de mișcare pentru realizarea unei sarcini, în timp ce acela cu o deficiență neurologică are nevoie de mai multe unități de mișcare pentru aceași sarcină [4].

Neexistând studii asupra copiilor, cercetătorii au avut ca țintă observații asupra acestora și anume, dacă orteza dinamică senzorială va îmbunătăți fluența mișcării MS și în ai doilea rând, dacă sunt ameliorări ale celor cu elemente distonice.

Scopul ortezării în funcție de forma clinică:

1. Medic primar medicină fizică și recuperare funcțională, Clinica la Neurologie Pediatrică, Spitalul Prof. Dr. Al. Obregia, București
2. Kinetoterapeut principal, Clinica la Neurologie Pediatrică, Spitalul Prof. Dr. Al. Obregia, București

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

1. MD., rehabilitation physician, Pediatric Neurology Clinic „Al. Obregia" Hospital, București
2. Principal Kinetotherapist, Pediatric Neurology Clinic „Al. Obregia" Hospital, București

Coresponding Author:
Ligia Robanescu, e-mail: lrobanescu@gmail.com

– rotație externă a MS, extensie cot, supinație
– rotație extenă, flexie cot, pronație
– rotație externă, reducerea hiperextensiei cotului, supinație.

Studiile au confirmat reducerea hipertoniei MS și implicit scăderea timpului de execuție a unei sarcini, dispariția dismetriei (ezitării) gestuale în diverse procente [5,6].

S-a mai observat că pacienții cu o hipertonie distonică sau ataxici, au avut ameliorări mai evidente după 3 luni de ortezare, față de cei spastici.

Concluzia acestei cercetări a fost că orteza dinamică a modificat hipertonia, ceea ce a influențat eficiența și fluența mișcării și astfel a crescut performanța funcțională a micilor pacienți.

Ortezele sunt strict individualizate, din bucăți de lycra asmblate sub tensiune, cu anumită direcție a fibrelor. Proprietățile materialului îi permit să reziste hipertoniei musculare, facilitând acțiunea antagoniștilor.

La MS orteza produce extensie de la articulația radiocarpiană până în axilă și se închide cu ajutorul unui fermoar [5, 6].

Orteza permite o extensie a cotului, flexie-pronație sau extensie-supinație.

Flexia – pronație este indicată cazurilor cu o funcție limitată datorită unei hipertonii în extensie și supinație, iar orteza în extensie – supinație celor cu cotul în flexie și pronație [7,8].

Ortezele dinamice pentru MS au fost purtate de copii la școală cca 6 ore pe zi, 5 zile pe săptămână, timp de 3 luni în timpul cercetării.

Acestea sunt mult mai bine tolerate, spre deosebire de ortezele fixe de corecție care nu permit mișcarea.

Cu 10 ani în urmă când terapeuta din Anglia ne-a prezentat prima oară ortezele dinamice, acestea s-au confecționat pentru 3 cazuri cu hemipareză spastică, cu rezultate evidente de la prima aplicare, obținându-se extensia cotului și o corecție a pronației antebrațului, precum și o reducere semnificativă a cifozei dorsale.

Din păcate, costurile ridicate au împiedicat extinderea metodei, orteza nefiind decontată de Casa Națională de Sănătate.

Când în 2016 terapeuții din Anglia au revenit, ne-au prezentat îmbunătățiri ale materialului și s-au confecționat orteze pentru un copil cu hemipareză spastică și pentru altul cu hipotonie axială.

Pentru hemipareză s-a realizat o piesă întreagă pentru torace și alta pentru membrul superior, obținându-se imediat o postură corectată a atitudinii cifotice si o extensie și supinație a MS.

Programul kinetic s-a desfășurat mult mai corect după această ortezare.

Pentru hipotonia axială s-a confecționat o orteză întreagă toracică, model folosit și în cazuri de amiotrofie spinală II.

În aceste cazuri cu cifoză importantă, purtarea unui corset clasic dur, nu va ameliora hipotonia paravertebrală, în timp ce orteza dinamică senzorială permite mobilizarea activă a musculaturii .

În speranța că acest tip de orteză dinamică va putea fi decontat de Casa de Asigurări de Sănătate considerăm că ar constitui un pas înainte în procesul de reabilitare activă a copilului.

*
* *

Cerebral palsy (CP) is defined as an assembly of motor and / or postural disorders, which are permanent, but may also have clinical changes over time. These are due to a lesion or to a non-progressive disturbance that occurred in the developing or immature brain.

The clinical forms, according to the neurological symptoms, are:
• Pyramidal spastic forms
• Dyskinetic forms: cortical and dystonic (extrapyramidal)
• Ataxic forms, often associated with hypotonia.

The rehabilitation treatment for these motor disorders includes kinesitherapy, occupational therapy, botulinum toxin infiltration, orthotic services, surgery.

For the last 13 years, randomized studies on Dynamic Lycra Orthosis lasting 3 months have been published in England, Australia and Germany, with significant changes in the period of time needed to make one movement, the precision of prehension, diminution of dystonia [1].

The studies covered cases with tetraparesis, hemiparesis, dystonia. In cases with spastic

hemiparesis, the orthotics of the affected upper limb (UL) managed to diminish hypertonia due to the effects of constant heating, constant circumferential pressure, and of prolonged stretching.

This soft orthosis does not affect only spasticity but also posture and the way of motion in the sense of movement fluency, without tremors or dyskinetic components at the moment of prehension and manipulation of objects [2,3].

A unit of motion is defined as an oscillating acceleration pattern followed by a deceleration.

An adult with no neurological problems requires a single unit of motion to perform a task, while one with a neurological deficiency needs several units of motion for the same task [4].

In the absence of studies on children, the researchers' aim was to collect observations on children, namely to see whether the sensory dynamic orthosis will improve the fluency of the UL movement, and secondly if there are improvements of those with dystonic elements.

The purpose of orthotics according to the clinical form:

– External rotation of UL, elbow extension, supination
– External rotation, elbow flexion, pronation
– External rotation, reduction of elbow hyper-extension, supination.

Studies have confirmed the reduction of UL hypertonia and implicitly the decrease in the time necessary to execute a task, the disappearance of gesture dysmetria (hesitation) in various proportions [5, 6].

It was also noticed that patients with dystonic or ataxic hypertonia had more evident improvements after 3 months of orthosting compared to spastic patients.

The conclusion of this research was that the dynamic orthosis altered hypertonia, which influenced the efficiency and fluency of the movement and thus increased the functional performance of the little patients.

The orthoses are strictly individualized, made of lycra pieces assembled under tension, with a particular direction of the fibers. The properties of the material allow it to resist muscle hypertonia, facilitating the action of the antagonists.

In the UL the orthosis produces extension from the radiocarpal joint to the axilla and closes by means of a zipper [5, 6].

The orthosis allows an elbow extension, flexion-pronation or extension-supination. Flexion-pronation is indicated for cases with limited functioning due to hypertonia in extension and supination, and the orthosis in extension-supination for those with elbow in flexion and pronation [7,8].

Dynamic orthoses for UL have been worn by children at school for about 6 hours a day, 5 days a week for 3 months during the research.

They are much better tolerated, unlike fixed correction orthoses that do not allow movement.

Ten years ago, when the therapist from England first introduced us to the dynamic orthoses, they were made for 3 cases of spastic hemiparesis, with obvious results since the first use, with elongation of the elbow and a correction of the forearm pronation, as well as a significant reduction in dorsal kyphosis.

Unfortunately, the high costs prevented the method from being expanded, since the orthosis is not discounted by the National Health Insurance House.

When the therapists from England returned in 2016, they showed us the improvements in the material and orthoses for a child with spastic hemiparesis and for another with axial hypotonia were tailored.

For the hemiparesis, a whole thoracic piece was made and another one for the upper limb, resulting in an immediate corrected posture of the kyphotic attitude and an extension and supination of the UL. The kinetic program proceeded much more correctly after this orthotics.

For axial hypotonia, a whole thoracic orthosis was tailored, which was also used in cases of spinal autotrophy II. In these cases with important kyphosis, the wearing of a tough classic corset will not ameliorate paravertebral hypotonia, while the sensory dynamic orthosis allows the active mobilization of the muscles.

Hoping that this kind of dynamic orthosis can be discounted by the Health Insurance House, we consider it to be a step forward in the process of active rehabilitation of the child.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Elliot C et al. 2010. Lycra arm splints improve movement fluency in children with cerbral palsy. Gait Posture, doi: 10,1016/j. gaitpost. 11.008.
2. Gracies JM, Fitzpatrik R, W ilson I, Burke , Gandevia S. 1997. Lycra garnements designet for patients with upper limb spasticity: mechanical effects in normal subjects. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation ; 78 (10): 1066-71.
3. Wallen MA, Mackay S. 1995. An evaluation of the splint in the acute management of elbow hipertonicity. Occupational Tyerapy Journal of Research; 15 (1): 3-16.
4. Kluzic J, Fetters I, Coryell J. 1990. Quantification of control : a preliminary study of effects of neuro- developmental treatment on reaching in children with spastic cerebral palsy. Physycal Therapy; 70: 65-76.
5. Corn K, Imms C, Timewell G, Carter C, Collins I, Dubbeld S, Schubiger S, Froude E. 2003. Impact of second skin lycra splinting on the quality of upper limb mouvement in children. British journal of Occupational Therapy; 661 (10):464-72.
6. Wilton J. 2003. Casting, splinting, physical and occupational therapy of hand deformity and dysfunctions in cerebral palsy. Hand Clinics ; 19: 571-84.
7. Brownlee F, Eunson P, Jackson P, Leman A, Szadurski M, Young V. 2000. Evaluation of lycra-based dynamic splinting in treatment of children with cerebral palsy. Tubingen, Germany. European Academy of. Childhood Disability.
8. Nicholson JH, Morton RE, Attfield S, Renniem D. 2001. Assessment of upper-limb function and mouvement in children with cerebral palsy wearing lycra garments. Developmental Medicine and Child Neurology ; 43: 384-91.
9. Bernhartd J, Bate PJ, Matyas TA. 1998. Accuracy of observational kinematics assessment of upper-limb movements. Physical Therapy 78: 259-70.
10. Second – Skin . 2009. Second skin dynamic splinting. Perth WA: SSP. Ldt. Editor.

Invaliditatea neuropsihică și motorie la copiii cu afecțiuni perinatale ale sistemului nervos central

Neuro-psychisal and motor disability in children with perinatal injury of central nervous system

Svetlana Hadjiu[1,2], Mariana Sprincean[1,2], Cornelia Calcîi[1,2], Nadejda Lupușor[1,2], Ninel Revenco[1,2]

REZUMAT

Introducere: În structura invalidității copiilor la nivel mondial, cât și în Republica Moldova, patologiile neuropsihice ocupă primele locuri. Consecințele patologiilor anoxice perinatale variază de la 20-40 până la 60% dintre copiii care supraviețuiesc unui prejudiciu al creierului. **Scopul studiului:** determinarea diagnozelor evolutive în funcție de vârstă la copiii care au suportat leziuni cerebrale perinatale (anoxice). **Metodologia cercetării:** a fost efectuat un studiu longitudinal retro- și prospectiv caz-control (01.01.2003 – 31.12.2013) pe un lot de 1370 copii, dintre ei 1036 au suportat leziuni cerebrale perinatale cu grad variat de severitate. Toți copiii au fost urmăriți în dinamică (prin metodele DENVER II și Amiel-Tison și Gosselin, examen electroencefalografic și imagistic) de la vârsta de 1 lună până la 48±12 luni. Grupul de control – 334 copii „convențional sănătoși". Analiza datelor s-a efectuat prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. **Rezultate obținute:** Leziunile cerebrale perinatale s-au exprimat prin encefalopatie neonatală de gradul I (ușor) – 422 copii, gradul II (moderat) – 310 și gradul III (sever) – 304 copii. Din totalul cohortei evaluate (1370 copii), la 790 copii (la vârsta de 3-5 ani), au fost stabilite următoarele diagnoze: tulburări comportamentale – 103 cazuri, tulburări de atenție și hiperkinetice – 150, tulburări de limbaj și comunicare – 69, balbism tonico-clonic – 24, tulburări de ticuri – 19, tulburări motorii de grad ușor – 74, EP – 79, PC – 272 cazuri. EP a fost diagnosticată la 162 subiecți din totalul PC. **Concluzii:** Supravegherea neurologică stă la baza identificării copiilor cu afecțiuni reziduale (AR). Vizavi de copiii care au suportat leziuni cerebrale perinatale au fost definite următoarele aspecte finale ale studiului: (1) însănătoșirea pacientului (23,7%); (2) dezvoltarea sechelelor neurologice la distanță (AR – 76,3%), printre care s-au înregistrat AR majore (44,4%) și AR minore (55,6%).

Cuvinte cheie: leziuni cerebrale perinatale, invaliditate, neuropsihic, motor, paralizie cerebrală (PC), epilpsie (EP).

ABSTRACT

Introduction: In the structure of children's disability at the world level and in the Republic of Moldova, the neuropsychological pathologies were varying spread. The consequences of perinatal anoxic pathology varies from 20-40 to 60% of children after brain damage. **Scope** of the study: determining of evolutive diagnoses in correlation with age of children with perinatal (anoxic) brain injuries. **Methodology of research:** A longitudinal retro- and prospective case-control study (January 1, 2003 – December 31, 2013) was carried out on a group of 1370 children of whom 1036 children suffered from perinatal cerebral injuries of varying severity. All children have subjected to long-lasting monitoring, using methods of DENVER II and Amiel-Tison and Gosselin, the electroencephalographic and imaging studies, from 1 month to 48 ± 12 months of age. Control group comprises 334 "conventional healthy" children. Data analysis was performed using Statistics 7.0 (Statsoft Inc) software and MS EXCEL application using the functions and modules of these programs. **Results:** Perinatal cerebral lesions were manifested by neonatal encephalopathy of grade I (mild) - 422 children, grade II (moderate) - 310 and grade III (severe) - 304 children. From the total number of examined patients (1370 children), 790 children (aged 3-5 years) were diagnosed with: behavioral disorders – 103, attention deficiencies and hyperkinetic disorders – 150, language and communication disorders – 69, tonic-clonic stuttering – 24, tics disorders – 19, mild degree motor disorders – 74, EP – 79, CP – 272 cases. **Conclusions:** Neurological surveillance is at the basis of identifying children with residual pathology (RP). Considering the cases of children with perinatal cerebral lesions were defined final aspects of the study: (1) patient recovery (23,7%); (2) the development of remote neurological sequelae (76,3%), among which were registered major (44,4%) and minor (55,6%) RP.

Keywords: perinatal cerebral lesion (PCL), disability, neuropsychic, motor, cerebral palsy (CP), epilepsy (EP).

1. Departamentul Pediatrie, Clinica de Neurologie Pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu"
2. IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
Adresă de corespondență:
Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

[1] Department of Pediatrics, Pediatric Neurology Clinic, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu",
[2] Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova
Coresponding Author:
Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

INTRODUCERE

Actualmente, în structura invalidității copiilor din întreaga lume, inclusiv din Republica Moldova (RM), patologiile neuropsihice ocupă primele locuri. Problemele neurologice se dezvoltă deseori ca consecință a leziunilor cerebrale perinatale (LCP) (anoxice) și constituie una dintre problemele primordiale ale pediatriei, în general, și ale neurologiei pediatrice, în particular. Disfuncțiile sistemului nervos central (SNC) la copii cauzează maladii sechelare până la invaliditate psihomotorie. Datele statistice oficiale din RM indică o incidență crescută a paraliziei cerebrale (PC) în ultimii 6 ani – de la 58% până la 63,1% din ponderea patologiilor neuropsihice înregistrate (date oficiale ale Centrului de Stat de Statistică, 2015). Însă, studii prospective și date despre incidența reală a patologiilor reziduale (PR) pediatrice în urma leziunilor cerebrale perinatale (LCP) lipsesc. Unii autori susțin că leziunile hipoxic-ischemice din perioada perinatală sunt printre primele cauze de invaliditate și mortalitate infantilă cu consecințe asupra SNC [1,2]. Se constată că 20 din 1000 de n.n. la termen și aproape 60% din prematuri dezvoltă LCP de cauze hipoxic-ischemice [3], iar EN sunt asociate cu aproximativ un sfert din decesele neonatale globale [4].

Lipsa definițiilor universale pentru encefalopatiile neonatale (EN) face problematică estimarea incidenței și identificarea factorilor de risc pentru aceste entități [5]. Prin definiție EN hipoxic-ischemică reprezintă o varietate de entități clinice având în comun o scădere a oxigenului destinat creierului, care se definește prin leziuni cerebrale apărute la nou-născut ca urmare a hipoxiei cerebrale, secundare suferinței fetale cronice sau acute, care se desfășoară cu consecințe severe din partea SNC [6]. Iar PR ale SNC constituie sechele sau „efecte târzii" ale unei boli a SNC, sau o afecțiune curentă cauzată de o afecțiune precedentă [7], printre care se regăsește PC și epilepsia (EP). Unele studii menționează că aproximativ o treime din copiii cu grad moderat al EN și marea majoritate a celor cu grad sever vor avea, în cele din urmă, patologii reziduale (PR), precum PC, EP, retard mental etc. [8]. Alte studii confirmă dezvoltarea deficiențelor neurologice la aproximativ 20–40% dintre copiii care supraviețuiesc unui prejudiciu al creierului [9, 10]. Asfixia neonatală este responsabilă de PC și retardul neuropsihic [11]. Până la o treime din acești copii mor sau suferă pe tot parcursul vieții dizabilități cognitive și/sau fizice [6]. PC afectează circa doi copii la 1000 de nașteri [12]. Prevalența globală a PC, estimată în ultimii ani este de 2,11 (95_{CI} 1,98-2,25) la 1000 născuți vii [13].

Unii autori susțin că, în ciuda unui management adecvat al EN hipoxic-ischemice, multe anoxii perinatale nu vor fi prevenite [9]. Mai multe studii constată că EN continuă să fie o cauză importantă de mortalitate și morbiditate neonatală [1, 14], acest prejudiciu fiind un eveniment devastator și una dintre cele mai frecvente cauze de deces neonatal și de handicap neurologic pe termen lung [1].

SCOPUL STUDIULUI

Determinarea diagnozelor evolutive în funcție de vârstă la copiii care au suportat leziuni cerebrale perinatale (anoxice).

METODOLOGIA CERCETĂRII

A fost efectuat un studiu longitudinal de tip retro- și prospectiv, nerandomizat, de cohortă caz-control, întins pe o perioadă de 10 ani (01.01.2003 – 31.12.2013) pe un lot de 1370 copii, dintre care 1036 au avut encefalopatie neonatală (EN) hipoxic-ischemică. Inițial, între vârsta de 1 și 3 luni, au fost formate grupurile de lucru, cărora li s-au aplicat teste conform unui chestionar standardizat. Toți copiii au fost divizați în 3 loturi în funcție de gradul de severitate a EN diagnosticată în perioada de nou-născut: gradul I (ușor), (L_{1A}) – 422 (30,8%; 95_{CI} 29,55-32,05); gradul II (moderat), (L_{1B}) – 310 (22,6%; 95_{CI} 21,48-23,73); gradul III (sever), (L_{1C}) – 304 (22,2%; 95_{CI} 21,08-23,32) copii. Grupul de control a constituit 334 copii „convențional sănătoși" – (L_0). Copiii au fost urmăriți în dinamică de la vârsta de 1-3 până la 48±12 luni. Pentru evaluarea diagnosticului neurologic au fost aplicate testele Denver II și screeningul neurologic Amiel-Tison și Gosselin, la fel au fost efectuate examenul electroencefalografic și imagistic. Pentru analiză s-au utilizat programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

REZULTATE OBȚINUTE

În rezultatul evaluării clinico-neurologice a fost observată motricitatea spontană, aptitudinile motrice înnăscute și mobilizarea pasivă a membrelor, precum și funcțiile intelectuale, de limbaj, performanțele cognitive, comportamentale, de comunicare și atenție, etc. La debut au fost apreciate mai multe simptome care sugerau întârzierea performanțelor de neurodezvoltare (tabelul I).

Tabelul I. Semne sugestive pentru probleme neurologice suspectate la sugarul de 3 luni (abs., %)

Simptome neurologice	Total copii (n=1370)	P±ES (%)	95_{CI}
Creșterea în exces a perimetrului cranian	42	3,1±0,47	2,18-4,02
Perimetru cranian mic	88	6,4±0,66	5,11-7,69
Lipsa zâmbetului de socializare	290	21,2±1,10	19,05-23,35
Ținerea întârziată a capului	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Persistența reflexelor primitive	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Lipsa ambidextriei	287	20,9±1,10	18,75-23,05
Anomalii ale tonusului muscular	698	50,9±1,35	48,26-53,54
Întârzierea performanțelor vizuale	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Întârzierea performanțelor auditive	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Întârziere în dezvoltarea cognitivă	587	42,8±1,34	40,18-45,42
Tulburare în dezvoltarea vorbirii și limbajului	592	43,2±1,34	40,58-45,82
Întârziere în dezvoltarea aptitudinilor sociale	467	34,1,1±1,28	31,59-36,61
Tulburări ale comportamentului	565	41,2±1,33	38,59-43,81

Au fost apreciate în dinamică toate performanțele ce exprimă dezvoltarea neuropsihică a copilului. Motricitatea grosieră, determinată de starea tonusului muscular și ROT la vârsta de 3–5 ani s-a apreciat astfel, 346 (25,3%; 95_{CI} 24,13-26,47) copii au prezentat tulburări motorii, dintre ei: 170 (12,4%; 95_{CI} 11,51-13,29) – ușoare, 94 (6,9%; 95_{CI} 6,22-7,58) – moderate, 82 (6%; 95_{CI} 5,36-6,64) – severe (figura 1). Rata copiilor afectați s-a distribuit maximal în L_{1C} și a constituit – 273 (89,8%; 95_{CI} 88,6-91,54) copii. S-a estimat o corelație puternică între testările Denver II (r_{xy}=0,689) și Amiel-Tison și Gosselin (r_{xy}=0,876), ceea ce confirmă eficiența ambelor scoruri în aprecierea abilităților motorii la copiii sănătoși și la cei cu probleme neurologice.

Motricitatea fină a fost ușor mai afectată în comparație cu cea grosieră, de ex.: indicii din categoria „normal" la vârsta de 12 luni au fost mai scăzuți – 906 (66,1%; 95_{CI} 64,82-67,38). Însă, la 3–5 ani, grație maturizării SNC, indicii ce caracterizează ambele domenii aproape că s-au egalat.

Datele ce reflectă dinamica evoluției performanțelor cognitive și intelectuale la vârsta de 3 luni au prezentat indici crescuți în compartimentele afectat „moderat" – 203 (14,8%; 95_{CI} 13,84-15,76) și „sever" – 130 (9,5%; 95_{CI} 8,81-10,29); la vârsta de 2 ani

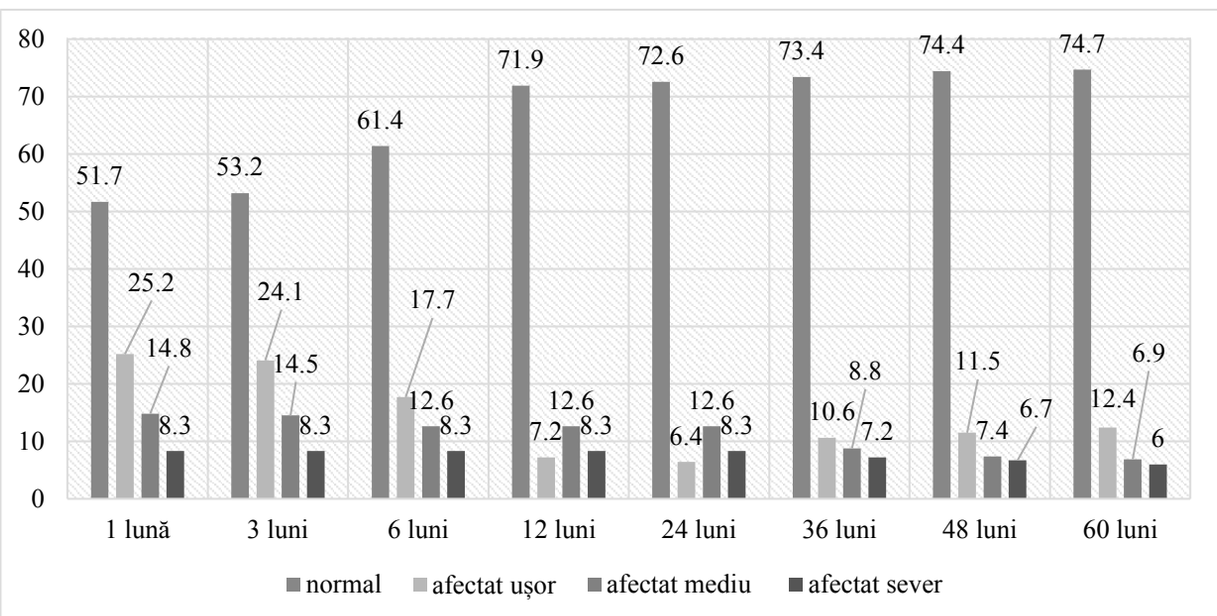


Fig. 1. Starea motricității grosiere în funcție de vârstă la copiii din lotul de studiu (n=1370, %)

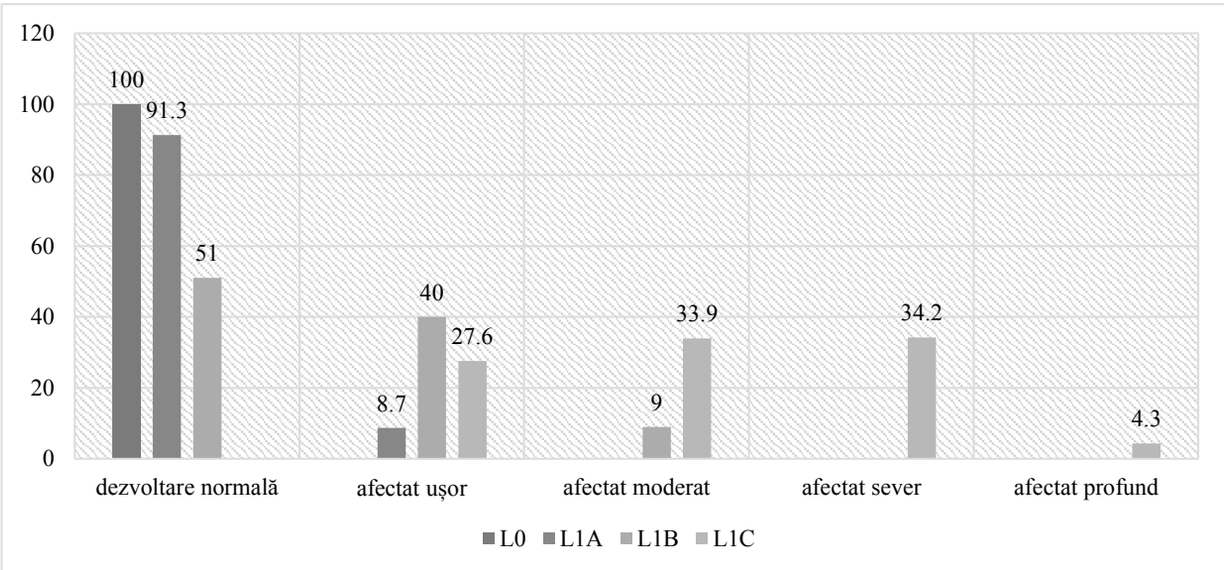


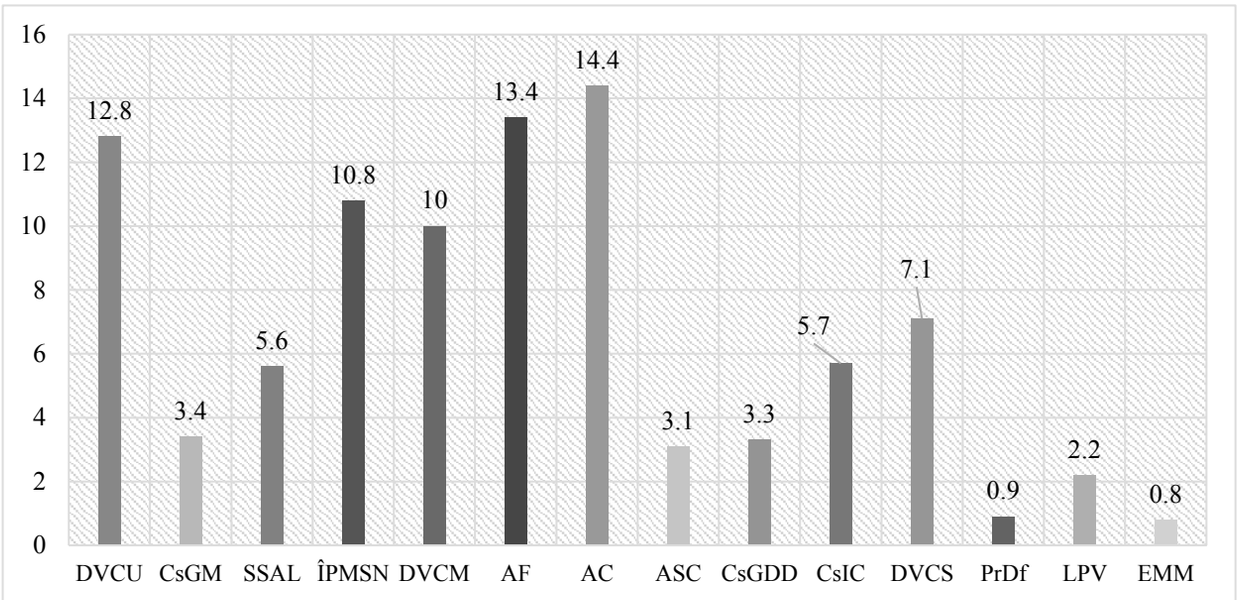
Fig. 2. Rata disfuncțiilor cognitive în loturile studiate, la vârsta de 5 ani (n=1370, %)

în compartimentul afectat „moderat" s-au clasat 160 (11,7%; 95_{CI} 10,83-12,57) copii, în „sever" – 117 (8,54%; 95_{CI} 7,78-9,3), afectat „profund" – 13 (0,9%; 95_{CI} 0,64-1,16). La vârsta de 2 ani, majoritatea copiilor cu tulburări cognitive se regăseau printre cei 346 de copii cu PC și 79 cu EP, iar 140 – printre copiii cu PR minore. La 3–5 ani, 575 (42%; 95_{CI} 40,67-43,33) copii prezentau tulburări cognitive cu diferit grad de severitate. Majoritatea copiilor cu tulburări cognitive se regăseau printre cei 272 copii cu PC, 79 – cu EP, 224 – printre TAH, TLC, TC și TMU. În categoria afectat „ușor" s-au clasat 327 (23,9%; 95_{CI} 22,75-25,05) copii din toate cele 3 grupuri; „moderat" – 131 copii; Subiecții din categoria afectat „sever" și „profund" – 117 (8,5%; 95_{CI} 7,74-9,26) copii (figura 2).

Alte performanțe studiate au inclus funcțiile senzoriale. Majoritatea copiilor cu afectarea funcțiilor vizuale s-au regăsit în L_{1B} – 73 (20,8%; 95_{CI} 18,63-22,97) și L_{1C} – 278 (79,2%; 95_{CI} 77,03-81,37), 11 (1,5%; 95_{CI} 1,17-1,83) copii din L_{1C} au prezentat atrofie de nerv optic. Strabismul convergent s-a înregistrat la 76 (7,3%; 95_{CI} 6,49-8,11) copii la 3–5 ani. Funcțiile auditive au fost afectate la 82 (6%; 95_{CI} 5,36-6,64) copii (la 3–5 ani). Vorbirea, limbajul și comunicarea s-au apreciat afectate (la vârsta de 5 ani) la 420 (30,7%; 95_{CI} 29,45-31,95) copii: 272 (64,8%; 95_{CI} 62,47-67,13) din cei cu PC, 79 (18,8%; 95_{CI} 16,89-20,71) – cu EP, 69 (16,4%; 95_{CI} 14,59-18,21) – au prezentat TLC. Tulburări severe au prezentat 82 (19,5%; 95_{CI} 17,57-21,43) copii, moderate – 94 (22,4%; 95_{CI} 20,37-24,43), ușoare – 244 (58,1%; 95_{CI} 55,69-60,51). La 5 ani 528 (38,5%; 95_{CI} 37,19-39,81) copii au prezentat tulburări comportamentale de grad: „ușor" – 280 (53%; 95_{CI} 50,83-55,17), „moderat" – 131 (24,8%; 95_{CI} 22,92-26,68), „sever" – 117 (22,2%; 95_{CI} 20,39-24,01). Abilitățile de atenție au fost afectate la 5 ani – la 501 (36,6%; 95_{CI} 35,3-37,9) copii, dintre ei cu grad: „ușor" – 253 (50,5%; 95_{CI} 48,27-52,73), „moderat" – 131 (26,1%; 95_{CI} 24,14-28,06), „sever" – 117 (23,4; 95_{CI} 21,51-25,59).

Anomaliile structurilor cerebrale au fost apreciate cu ajutorul examenelor imagistice. Dilatarea ventriculilor cerebrali de grad ușor, focare gliotice minore și dilatare neînsemnată a spațiului subarahnoidian, precum și întârzierea în mielinizarea structurilor cerebrale au relaționat cu PR minore (TDVL, TCU, TC, TLC, TMU, TAH) (r_{xy}=-0,24, $p>0,05$). O ventriculodilatație de grad ușor a fost diagnosticată la unii copii cu balbism tonico-clonic și tulburări de ticuri (r_{xy}=-0,22, $p>0,05$) (figura 3). În baza IRM cerebrală am reușit să clasificăm PC și EP în următoarele forme clinice: PC hemiparetică – 43 (4,2%; 95_{CI} 3,58-4,82) copii, PC tetrapareză spastică – 95 (9,2%; 95_{CI} 8,3-10,1), PC diplegică – 94 (9,1%; 95_{CI} 8,21-9,99), PC forme diskinetice (distonice) – 27 (2,6%; 95_{CI} 2,11-3,09), PC forme mixte – 13 (1,3%; 95_{CI} 0,95-1,65), EP structurală (simptomatică) – 241 (23,3%; 95_{CI} 21,99-24,61), dintre care fără PC – 79 (32,8%; 95_{CI} 29,78-35,82) copii.

Am obținut corelații puternice între anomaliile imagistice și manifestările neurologice din cadrul PC și EP, astfel ca tulburările de motricitate (r_{xy}=-0,74, $p<0,05$) și declinul neuropsihic (r_{xy}=-0,78, $p<0,01$), la



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

Fig. 3. Tipurile modificărilor structurale cerebrale, depistate prin examenul IRM la copiii cu LCP (calcule din n=1036, %)

fel, corelații medii (r_{xy}=-0,53, *p<0,05*) între anomaliile IRM și unele forme de EP controlate medicamentos, ceea ce denotă o evoluție relativ pozitivă a bolii, iar corelațiile cu EP farmacorezistente (r_{xy}=-0,72, *p<0,05*), reflectă un prognostic rezervat.

Electroencefalografia, unul dintre examenele de elecție, a fost efectuat la copiii cu LCP, pentru diagnosticarea EP. Patternurile EEG, înregistrate interictal au fost exprimate prin modificări variabile, însumând aproximativ 9–11 tipuri de trasee (r_{xy}=-0,72), (figura 4). Modificările EEG de tip epileptic (vârfuri grupate, periodic generalizate, vârf-undă lentă și spike-undă lentă etc.) s-au întâlnit la 241 23,3% (95_{CI} 21,99-25,29) copii din cei cu leziuni cerebrale (n=1036). Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la copiii fără accese a fost de valoare pentru evaluarea performanțelor neuropsihice și diagnosticarea crizelor subtile. Modificări bioelectrice sub formă de activitate iritativă (exces de unde ascuțite sau spike-uri de frecvență înaltă) și semne de imaturitate bioelectrică cerebrală (unde lente, prepondernt unde theta deformată și intricată cu delta) s-au

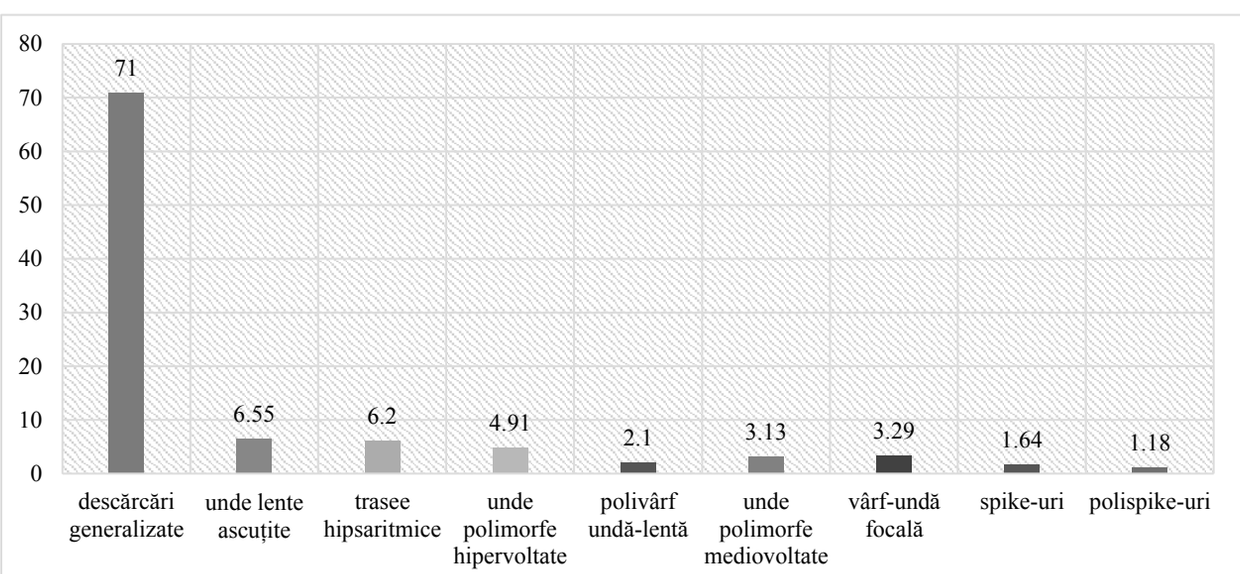
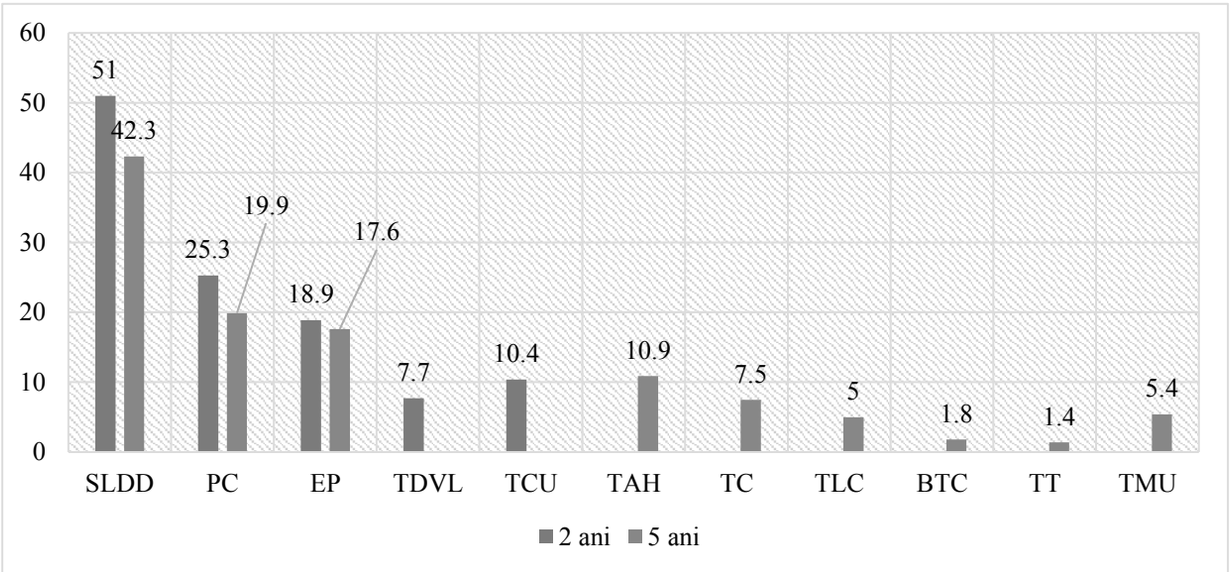


Fig. 4. Variabilitatea traseelor EEG întâlnite printre copiii cu LCP (n=241, %)



Notă: S **– sănătos,** *PC* **– paralizie cerebrală,** *EP* **– epilepsie (epilepsia pură și în cadrul PC),** *TDVL* **– tulburări de dezvoltare a vorbirii și limbajului,** *TCU* **– tulburări cognitive ușoare,** *TAH* **– tulburări de atenție și hiperkinetice,** *TC* **– tulburări comportamentale,** *TLC* **– tulburări de limbaj și comunicare,** *BTC* **– balbism tonico-clonic,** *TT* **– tulburări de ticuri,** *TMU* **– tulburări motorii ușoare.**

Fig. 5. Diagnozele evolutive la vârsta de 2 și 5 ani (n=1370, %)

înregistrat la 267 (63,3%; 95_{CI} 60,95-65,65) copii din L_{1A} și 146 (47,1%; 95_{CI} 44,26-49,94) din L_{1C} (între 24 și 60 luni), diagnosticați cu TR minore (r_{xy}=-0,22).

Rata copiilor care au fost înregistrați cu PR la vârsta de 5 ani, printre care tulburări minore (55,6%) și majore (44,4%), este în funcție de severitatea LCP suportate: L_{1A} – 63,3% (PR minore); L_{1B} – 47,1% (PR minore) și 23,5% (PR majore); L_{1C} – 8,6% (PR minore) și 91,4 (PR majore); (mY=0,002[1],p<0,001). Din totalul cohortei evaluate (1370 copii), la 790 (57,7%; 95_{CI} 56,37-59,03) copii (la vârsta de 3-5 ani), au fost stabilite următoarele diagnoze: tulburări comportamentale – 103 (7,5%; 95_{CI} 6,79-8,21) cazuri, tulburări de atenție și hiperkinetice – 150 (10,9%; 95_{CI} 10,06-11,74), tulburări de limbaj și comunicare – 69 (5%; 95_{CI} 4,41-5,59), balbism tonico-clonic – 24 (1,8%; 95_{CI} 1,45-2,15), tulburări de ticuri – 19 (1,4%; 95_{CI} 1,08-1,72), tulburări motorii de grad ușor – 74 (5,4%; 95_{CI} 4,79-6,01), EP – 79 (5,8%; 95_{CI} 5,17-6,43), PC – 272 (19,9%; 95_{CI} 18,82-20,98) cazuri. EP a fost diagnosticată la 162 (59,6%; 95_{CI} 56,62-62,58) subiecți din totalul PC (figura 5).

DISCUȚII

Este cunoscut că sindroamele neurologice timpurii ale EN hipoxic-ischemice includ următoarele manifestări: convulsii, hipotonie, dereglări de alimentare, tulburări de conștiență și anomalii electroencefalografice, care durează 7–14 zile de viață [15]. Gravitatea sindroamelor neurologice neonatale determină severitatea sechelelor neurologice pe termen lung.

Sindroamele neurologice ale EN hipoxic-ischemice și, în unele cazuri, asociate cu cele traumatice (P10-P15), evoluează în timp. Până la vârsta de 28 de zile postnatal, diagnosticul confirmat este cel de EN în conformitate cu clasificarea existentă, care a suportat o actualizare (tabelul II) [7].

În continuare diagnosticul se modifică în funcție de simptomatologia neurologică apreciată. Confirmarea diagnosticului se întemeiază pe un screening neurologic, care cuprinde anamneza, examenul clinic și cel paraclinic. Dezvoltarea complicațiilor neurologice în urma EN corelează cu durata prejudiciului, dar și cu rapiditatea și corectitudinea efectuării manevrelor

Tabelul II. Clasificarea Encefalopatiei neonatale (hipoxic-ischemice – HI) după gradul de afectare al SNC [23]

Gradele de afectare	Codificări	Diagnoze
Gradul I	P91.6	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului
Gradul II	P91.6 P90	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului și convulsiile nou-născutului
Gradul III	P91.6 P91.4 P90	Encefalopatie neonatală ischemică a nou-născutului depresia cerebrală neonatală și convulsiile nou-născutului

Notă. Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM). Clasificarea australiană a intervențiilor de sănătate (ACHI), 1 iulie 2010.

de resuscitare [16]. Tulburările de autoreglare cerebrovasculară, cu extinderea prejudiciului asupra materiei cenușii și celei albe [17] și modificările intracerebrale, cum sunt necroza și distrucția neuronală [18], sunt responsabile de sechelele neurologice tardive, cum sunt PC, EP, tulburările de vorbire, de vedere și psihice [15]. Printre supraviețuitorii EN, 25% vor dezvolta sechele grave și permanente (PC, EP, retard mental, hiperactivitate etc.) [17].

Mai multe studii precizează că consecințele EN pot fi pe termen scurt, dar și pe termen lung sau la distanță, fiind relaționate cu starea nou-născutului la naștere: severitatea și durata hipoxiei și asfixiei, intensitatea traumei natale. Manifestările neurologice pe termen scurt sunt exprimate prin diverse sindroame, după cum urmează: tulburări de tonus muscular, sindrom de detresă neurologică, tulburări predominante de respirație etc. [19, 20, 21], ceea ce este confirmat în studiul prezent.

Afecțiunile reziduale (sechelare) se pot dezvolta timpuriu drept consecință a EN, cum sunt AVC, sau tardiv, cum sunt PC și EP. Codurile pentru „sechele" se alocă după vârsta de 2 ani. Pentru diagnostic sunt necesare 2 coduri: afecțiunea reziduală sau natura sechelelor (afecțiunea curentă) și cauza sechelelor (afecțiunea precedentă sau anterioară bolii curente). De ex.: Tulburări comportamentale (TC – F07.9); Sechele ale EN hipoxic-ischemice (Sechele ale complicațiilor sarcinii, nașterii și lăuziei – O94). Deoarece afecțiunea de bază nu mai este prezentă, codul pentru forma acută a bolii nu este alocat [7].

Se consideră că pentru mai mult de 70% din cazurile cu PR, există dovezi de hipoxie [22]. Jensen A. menționează că dizabilitățile în copilărie, printre care și PC, apar frecvent la copiii care au suportat EN hipoxic-ischemică, la cei născuți prematur și cu greutate mică la naștere [23].

LCP apărute în urma EN hipoxic-ischemice, traumatismului obstetrical, infecțiilor intrauterine etc. vor marca retardul în dezvoltarea neuropsihică și motorie și vor fi exprimate prin entități severe (întârziere mentală, tulburări de auz și de vedere până la orbire, PC, EP etc.) și minore (tulburări motorii ușoare, cognitive ușoare, comportamentale, de comunicare, de vorbire și limbaj, dificultăți de adaptare școlară și socială, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri etc.) [20, 24, 25, 26].

Monitorizarea funcțiilor motorii, cognitive și comportamentale trebuie să fie efectuată la toți copiii care au suportat LCP. În plus, este necesară examinarea neuropsihologică sistematică, în special a copiilor cu EN formele moderată și ușoară [8].

Copiii cu un istoric pozitiv pentru EN hipoxic-ischemică severă prezintă în evoluție întârziere în neurodezvoltare, tulburări cognitive şi intelectuale. În schimb, copiii care au suportat EN forme uşoare pot fi comparabili cu copiii sănătoşi. Ei au un prognostic bun, cel puțin până în copilăria mijlocie. În formele de EN moderată copiii formează un grup eterogen de subiecți mai puțin inteligenți decât copiii sănătoși și cei cu EN ușoară. Scorurile lor neuropsihologice se află în intervalul mediu. În acest grup, cât și la cei cu forma severă se sugerează rate crescute de hiperactivitate și autism, iar la vârsta școlară, parte din subiecți vor prezenta dificultăți de citire, ortografie și matematică [8]. Conform unui studiu timp de 5–6 ani, într-un grup de copii, care au suportat EN hipoxic-ischemică, au fost determinate dificultăți motorii, insuficiență cognitivă, dar și dezvoltare normală (47%). 80% din cei cu disfuncții minore au prezentat modificări ușoare sau moderate la nivelul ganglionilor bazali sau al materiei albe. 83% din copiii cu un rezultat neuropsihic normal au prezentat leziuni minore în materia albă [27]. Într-un alt studiu prospectiv, s-a determinat deprecierea abilităților lingvistice la vârsta de 4 ani la copiii cu un prejudiciu al ventriculilor cerebrali fără deficite motorii [28]. Iar la 6% dintre copiii cu EN moderată și 42% – din cea severă, urmăriți pe parcurs de 7 ani, printre dizabilitățile majore s-a diagnosticat PC și insuficiența cognitivă severă. Printre copiii cu disfuncții neurologice minore s-au înregistrat scoruri cognitive mai mici în grupul cu EN severă sau moderată, prin diferența medie față de colegii de clasă [29]. Autorii altui studiu notifică implicarea EN în dificultățile cognitive și comportamentale, în special la supraviețuitorii cu EN severă. Se accentuează dificultățile de prognosticare la copiii cu EN și subestimarea diagnosticului tulburărilor cognitive la supraviețuitorii cu EN moderată [30]. Rezultate similare, expuse mai sus, am obținut și în studiul nostru.

Problema tulburărilor comportamentale a fost sudiată la copiii cu vârsta de 9–10 ani care au suportat EN de grad ușor sau moderat. Acești copii au prezentat risc crescut pentru probleme comportamentale, printre care: probleme sociale, anxietate și depresie, probleme de atenție etc. Se sugerează necesitatea evaluării neuropsihologice, precum și educația parentală și a cadrelor didactice, pentru a fi de

ajutor în reabilitarea cognitivă și comportamentală a acestor copii [31].

Tulburările de comunicare și de comportament, cu elemente de hiperexcitabilitate (F90), se întâlnesc cu o frecvență crescută la copii care au suportat EN [8], ridicând probleme dificile atunci când sunt severe sau se întâlnesc la copiii cu PC [32]. Există dovezi de prevalență a deficitului de atenție și a tulburărilor de tip hiperactivitate după EN, la vârstele preșcolară și școlară [8]. Tulburările de vorbire și de limbaj apar în sub 25% la copiii cu LCP [33, 34]. IRM cerebrală sugerează spectrul ipsilezional corelat cu organizarea limbajului, iar cel contralezional – cu afectarea funcțiilor mixte expresive și receptive [35]. Retardul mental (F70-F79) poate fi un sindrom frecvent întâlnit la copiii cu EP și PC. Poate fi izolat sau asociat altor simptome (tulburări emoționale, comportamentale, de vorbire și limbaj, de adaptare socială, stângăcie motorie, hipochinezie, mișcări stereotipe etc.) [36]. Poate fi de intensitate variabilă și reprezintă una dintre comorbiditățile principale ale PC [32].

O altă problemă întâlnită frecvent la copiii cu EN sunt EP. Convulsiile neonatale sunt asociate cu o incidență crescută a EP, inclusiv sindroame epileptice cu evoluție catastrofală [37], în special după EN hipoxic-ischemică [38].

Tulburările motorii (F82) se întâlnesc în diverse patologii. Acestea pot fi atestate de la naștere sau apar după câteva săptămâni, se manifestă prin tulburări de tonus muscular și anomalii ale reflexelor osteotendinoase (ROT). Traumatismele perinatale pot fi însoțite de hipotonii sau hipertonii musculare, precum și de anomalii ale ROT [39]. Acestea pot fi primele semne ale PC sau de alte disfuncții motorii. În unele studii se sugerează aplicarea modelelor motorii anormale pentru diagnosticarea timpurie a PC [40]. Deja la vârsta de 6 luni, un număr important de cazuri prezintă deficite neurologice, în alte cazuri tabloul clinic devine evident mai târziu – până la 1,5–2 ani în hemiplegii, la 4–5 ani în sindroamele diskinetice. Deficitele motorii în timpul dezvoltării sunt dinamice, reprezentând slăbiciuni, spasticitate, complicații ortopedice etc., iar în copilărie se asociază cu deficite suplimentare cognitive și tulburări de comportament, etc. [20].

PC, reprezentând o tulburare cronică de postură și de mișcare, indusă pre-, intra- sau postnatal timpuriu, constituie o cauză majoră a tulburărilor de mers, precum și a unui amplu spectru de incapacități motorii neevolutive și neereditare, consecutive unor leziuni la nivelul centrilor motori [41]. Este recunoscut termenul PC utilizat în general în țările europene și în alte țări, care reflectă o depreciere motorie într-o leziune fixă a creierului [12]. Însă, Boyd R.N. et al. au constatat că, în timp ce leziunea creierului este statică, manifestările fizice şi problemele medicale din PC pot progresa, ducând la modele motorii modificate [25].

Examenele imagistice sunt indicate tuturor pacienților cu PC, pentru aprecierea etiologiei și înțelegerea patogenezei acesteia [42]. Unul din studiile prospective de cohortă a corelat diagnosticul de la 18 luni cu cel de la 5 ani. În baza evaluărilor complexe autorii au constatat că vârsta de 24 luni este cea mai potrivită pentru vizualizarea structurală prin imagistică cerebrală, deoarece creierul atinge o mielinizare completă, când se diferențiază clar hotarul dintre substanța cenușie și cea albă [25]. Substraturile anatomice afectate în forma diskinetică a PC sunt localizate profund (în nucleii subcorticali). În schimb, în cea spastică – în materia albă în apropierea lobului paracentral [43].

O analiză a literaturii bazată pe mai multe teste de prognostic, a sugerat rolul important de evaluare electroencefalografică și IRM cerebrală. Autorii recomandă efectuarea unor studii prospective pe cohorte mai mari de pacienți, pentru o evaluare clinico-neurologică optimă la copiii suspectați pentru PC [44], luând în vedere faptul că EP sunt comune PC și apar la aproximativ 50% din acești copii [25], iar crizele epileptice asociate PC pot cauza diverse complicații, care cuprind tulburări comportamentale, tulburări de limbaj și comunicare, tulburări de atenție și hiperactivitate etc. [32]. Un alt studiu a evaluat corelațiile clinico-radiologice prin CT și IRM cerebrală la copiii cu diverse forme de PC. Rezultatele estimate au prezentat consecutiv ventriculomegalie, infarct focal, leucomalacie periventriculară, atrofie corticală și subcorticală, leziuni ale ganglionilor bazali, tulburări de migrare și mielinizare corticală [45]. Examenele imagistice corelează cu rezultatele neurologice din cadrul PC, favorizând aprecierea etiologiei și înțelegerea prognosticului la acești pacienți [46].

Astfel, LCP (prejudiciu suportat timpuriu) plasează mulți copii pe o traiectorie de dezvoltare anormală, cu consecințe funcționale grave. Morbiditatea neuropsihologică, inclusiv deficitele de limbaj, de atenție, comportamentale și alte disfuncții superioare ale creierului apar până la 60% din acești copii [47]. Astfel, sechelele pe termen lung pot fi „minore" (ușoare) ca tulburări: motorii (F82); cognitive

(TCU–F06.7); comportamentale (TC–F07.9); de comunicare (TC); de vorbire și limbaj (TDVL–F80); de limbaj și comunicare (TLC–F90.1); de adaptare socială (F81.9); de atenție și hiperactivitate (TAH–F90); de ticuri (F95); balbism tonico-clonic (F98.5) etc.; și „majore" (severe): retard mental (F70-F79); tulburări de auz și de vedere până la orbire; paralizii cerebrale (PC–G80) cu sau fără retard psihomotor și verbal; epilepsii structurale (G40) [7, 48, 49], ceea ce a fost demonstrat și în studiul prezent.

CONCLUZII

Screeningul standardizat, împreună cu follow-upul neurologic, examenul imagistic și electroencefalografic, în cadrul unui program individualizat, sunt recomandate tuturor copiilor care au suportat leziuni cerebrale hipoxic-ischemice, începând din maternitate. În acest mod putem urmări consecutivitatea simptomelor neurologice esențiale în stabilirea diagnosticului sindromologic; la fel, acestea permit depistarea copiilor cu risc crescut pentru morbiditate sechelară, oferind posibilitatea inițierii unei terapii de recuperare la etape timpurii.

Diagnozele evolutive între vârsta de 1 lună şi 2 ani sunt tranzitorii, exprimate prin entități sindromologice: tulburări de dezvoltare (motorie, psihologică, mixte, globale), ceea ce favorizează etapizarea diagnosticului şi aplicarea unui management corect adaptat individual.

Supravegherea neurologică stă la baza identificării copiilor cu patologii reziduale. Sindroamele neurologice evolutive sunt predictive pentru tulburările reziduale majore (44,4%), cum sunt paralizia cerebrală și epilepsia, însă pot fi neconcludente pentru tulburările reziduale minore (55,6%), datorită maturizării unor funcții cerebrale la vârstele mai mari.

Leziunile cerebrale de grad ușor și mediu anunță riscul următoarelor disfuncții: comportamentale, de limbaj și comunicare, de atenție, motorii, balbism tonico-clonic, tulburări de ticuri, etc., confirmate la vârsta de 3–5 ani.

Patologiile reziduale, în special paralizia cerebrală, epilepsia și întârzierea mentală, reprezintă cauze majore de morbiditate neurologică printre copiii cu encefalopatie neonatală hipoxic-ischemice și ocupă primele locuri printre handicapurile neuropsihice.

Paralizia cerebrală este o maladie cu semiologie polimorfă, corelează cu gradul de severitate a leziunilor cerebrale (r_{xy}=0,76), are evoluție statică și asociază mai multe comorbidități, printre care și epilepsia (59,6%). Poate să se dezvolte pe un teren structural predispozant din perioada perinatală (date confirmate imagistic).

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

*
* *

INTRODUCTION

Currently, in the share of the disability causes in children around the world, including in the Republic of Moldova (RM), neuropsychological pathologies occupying the first places. Neurological problems often develops as a consequence of the perinatal cerebral lesions (PCL) (anoxic) and constitute one of the main problems of Pediatrics in general and Pediatric Neurology, in particular. Dysfunction of central nervous system (CNS) in children lead to long-lasting sequelae, until the psychomotor disability. The official statistical data for last 6 years indicate an increased incidence of cerebral palsy (CP) – from the share of 58% to 63,1% in structure of registered neuropsychological pathologies (official date from State Center of Statistics, 2015). However, prospective studies and data about the actual incidence of pediatric residual pathology (PR) caused by perinatal cerebral lesions (PCL) are missing. Some authors argue that hypoxic-ischemic lesions developing during perinatal period are among the most prevalent causes of disability and infant mortality with effects on CNS [1, 2]. It is found that in 20 of 1000 of full-term newborns and nearly in 60% of pre-term newborns develop hypoxic-ischemic PCL [3], and neonatal encephalopathies (NE) are associated with about one-fourth of overall neonatal deaths [4].

The lack of universal neonatal definitions for NE made difficult incidence estimation of morbidity and

Table I. Signs suggestive of suspected neurological problems in the 3-month-old infant (abs.,%)

Neurological symptoms	Total children (n=1370)	P±ES (%)	95_{cc}
Increased excess of the cranial perimeter	42	3,1±0,47	2,18-4,02
Small cranial perimeter	88	6,4±0,66	5,11-7,69
Lack of social smile	290	21,2±1,10	19,05-23,35
Delaying the head	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Persistence of primitive reflexes	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Lack of ambidextris	287	20,9±1,10	18,75-23,05
Muscle tonus abnormalities	698	50,9±1,35	48,26-53,54
Visual performance delays	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Delay in hearing performance	346	25,3±1,17	21,46-29,14
Delay in cognitive development	587	42,8±1,34	40,18-45,42
Disorders in the development of speech and language	592	43,2±1,34	40,58-45,82
Delays in the development of social skills	467	34,1,1±1,28	31,59-36,61
Disorders of behavior	565	41,2±1,33	38,59-43,81

identifying the risk factors for these pathologies [5]. Definition of hypoxic-ischemic NE determine a variety of clinical forms having shared a decrease in oxygen transport to the brain tissue, lead to brain damage occurring at the newborn due to cerebral hypoxia secondary to chronic or acute fetal suffering, manifesting with severe consequences for CNS [6]. RP of CNS is a sequelae or "remote effects" of any disease of the CNS, or current condition caused by a previous pathology [7], including the CP and EP. Some studies mentioned that about one-third of children with moderate NE and the vast majority of severe NE will have eventually residual pathology (RP), CP, EP, mental retardation, etc. [8]. Other studies confirm the development of neurological deficiencies at about 20-40% of children suffered from an injury of the brain [9, 10]. Neonatal asphyxia is responsible for CP and neuropsychological retardation [11]. Up to a third of these children dies or suffer lifetime cognitive and/or physical disabilities [6]. CP registered at about two of 1000 births [12]. The overall prevalence of CP, estimated in recent years, is 2,11 to 1000 live births (95_{CI}, 1,98 – 2.25) [13].

Some authors argue that, despite an adequate management of hypoxic-ischemic NE, in many cases perinatal anoxia can not be prevented [9]. Several studies showed that NE continues to be an important cause of neonatal mortality and morbidity [1, 14], this

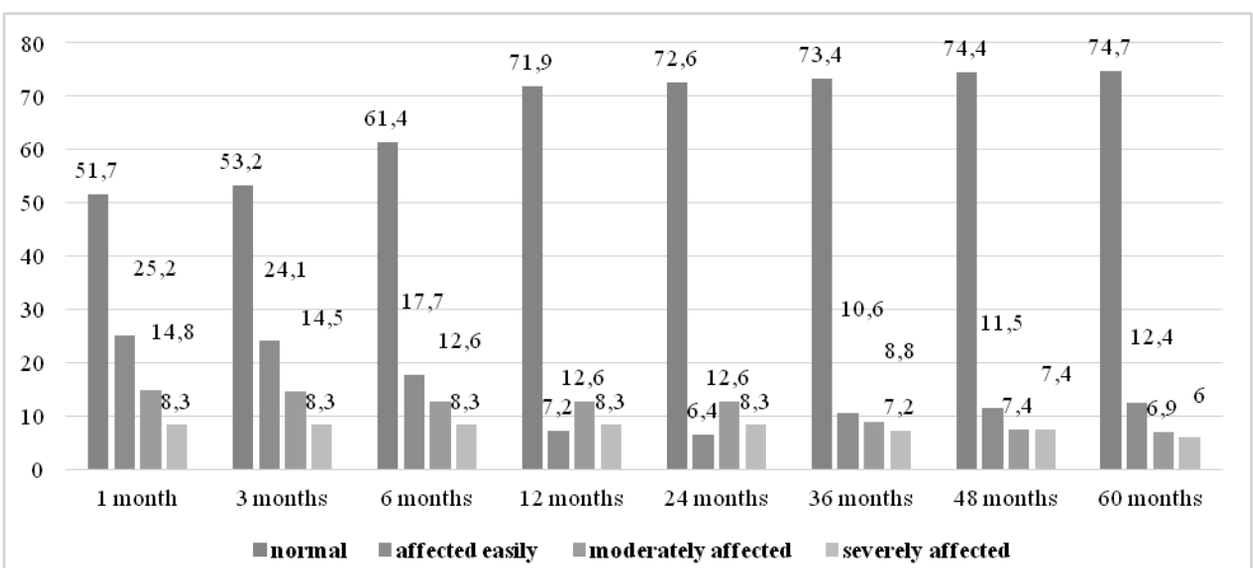


Fig. 1. The status of coarse motor activity by age in children from the study group (n = 1370%).

injury being a devastating event and one of the most common causes of neonatal death and long-term neurological disability [1].

SCOPE OF THE STUDY

Determining of diagnosis in dynamic aspect depends of the age of children who suffered perinatal (anoxic) brain injury.

METHODOLOGY OF RESEARCH

Was performed a retrospective as well as prospective non-randomized, case-control, longitudinal study during the period of 10 years (from January 1, 2003 to December 31, 2013), on a group of 1370 children, of whom 1036 suffered from hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy (NE). Initially, between the ages of 1 and 3 months, were formed working groups, to which they were applied tests according to a standardized questionnaire. The children were divided into 3 groups according to the degree of severity of NE: grade I (mild) (L_{1A}) – 422 cases (30,8%; 95_{CI} 29,55 – 32,05); grade II (moderate) (L_{1B}) – 310 cases (22,6%, 95_{CI} 21,48 – 23,73); grade III (severe) (L_{1C}) – 304 cases (22,2%; 95_{CI} 21,08 – 23,32). The control group comprises 334 "conventional healthy" children (L_0). Children were subject of long-lasting monitoring from the the age of 1-3 months to the age of 48 ± 12 months. For the neurologic diagnosing have been applied Denver II test and Amiel-Tison and Gosselin neurological screening, in conjunction with electroencephalography examination and imaging. For analysis, we used software Statistica 7.0 by Statsoft Inc. and MS EXCEL application functions and modules.

RESULTS

The results of clinical neurological study showed spontaneous movement, congenital motor skills and passive mobility of the limbs, and intellectual functions of language, cognitive performance, behavioral abilities, communication and attention, etc. On the onset were appreciated more symptoms that suggested a delay in performance of neurological development (Table 1).

Were monitored all indicators of neuro-psychic development of the child. Global motor activity, determined by the status of muscle tone and stretch reflexes were determined at the age of 3 – 5 years, and was revealed fact what in 346 cases (25,3%, 95_{CI} 24,13 – 26,47) there were determined motor disorders, among them: 170 (12.4%, 95_{CI} 11,51 – 13,29) mild, 94 (6.9%, 95_{CI} 6,22 – 7,58) – moderate, 82 (6%; 95_{CI} 5,36 – 6,64) severe (Figure 1). The share of affected children was maximal at L_{1C} and amounted to 273 cases (89,8%; 95_{CI} 88,6 – 91,54). It was showed a strong correlation between results of Denver II test (r_{xy} = 0,689) and Amiel-Tison and Gosselin tests (r_{xy} = 0,876), which confirms the effectiveness of both scores in the assessment of motor skills in healthy children and those with neurological problems.

Fine motor skills were more mildly affected compared to the global ones, e. g.: indicators from "normal" category at 12 months of age were more decreased – 906 (66,1%; 95_{CI} 64,82 – 67,38). However, at 3 – 5 years, due to the maturity of the CNS, the indicators that characterize both types of skills become almost equal.

The data which reflects the evolution of the development of cognitive and intellectual performance at age of 3 months presented increased indicators in the "moderately" affected compartments – 203 (14,8%; 95_{CI} 13,84 – 15,76) and "severely" – 130 (9,5%; 95_{CI} 8,81 – 10,29); at the age of 2 years in the "moderately" affected compartment in 160 cases (11,7%, 95_{CI} 10,83 – 12,57), "severely" – in 117 cases (8,54%; 95_{CI} 7,78 – 9,3), "deeply affected" – in 13 cases (0,9%; 95_{CI} 0,64 – 1,16). At the age of 2 years, the majority cases of cognitive disorders were revealed among the group of 346 children with CP and among 79 cases with EP, and among the group of 140 cases with minor RP. In children with age 3 – 5 years, in 575 cases (42%; 95_{CI} 40,67 – 43,33) were presenting cognitive impairment with a different degree of severity. Most children with cognitive impairment were revealed among the group of 272 children with CP, among the group of 79 cases with EP, and 224 cases with attention and hyperkinetic disorders (AHD), language and communication disorders (DSC), behavioral disorders (BD) and light motor disorders (LMD). In the "mild" affected category was ranked 327 cases (23.9%; 95_{CI} 22,75 – 25,05) from all three groups: "moderate" – 131 cases; "severely" and "profound" affected – 117 cases (8.5%; 95_{CI} 7,74 – 9,26) (Figure 2).

Other studied performances included sensory functions. Most children with impairment of visual functions were found in L_{1B} – 73 (20,8%; 95_{CI} 18,63 – 22,97) and L_{1C} groups – 278 cases (79,2% 95_{CI} 77,03 – 81,37), 11 cases (1.5%; 95_{CI} 1,17 – 1,83) among

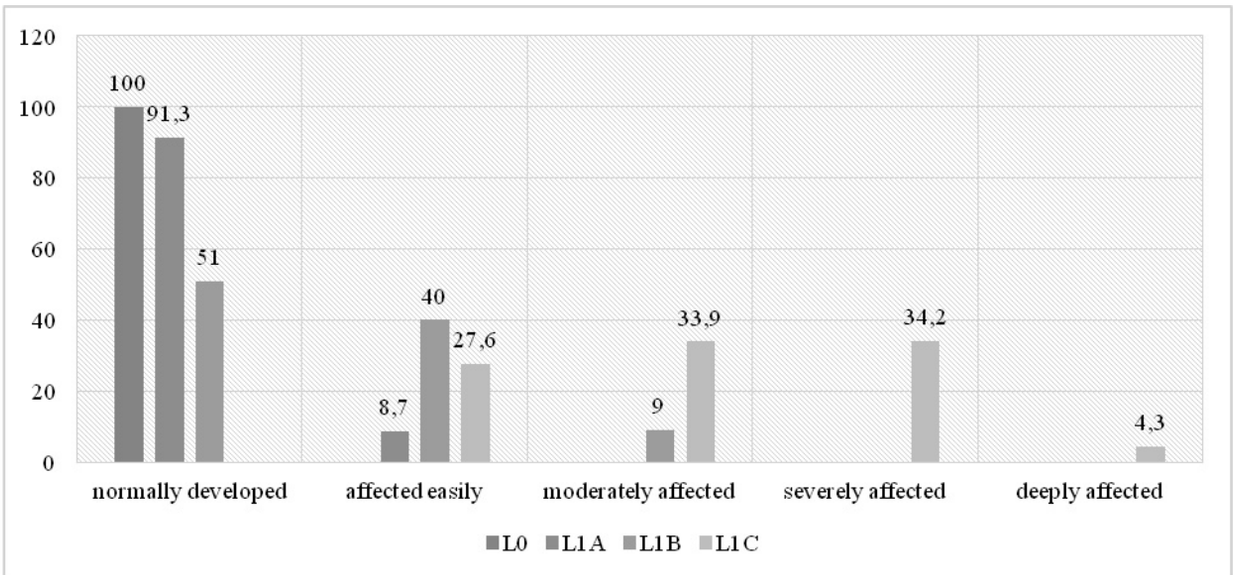


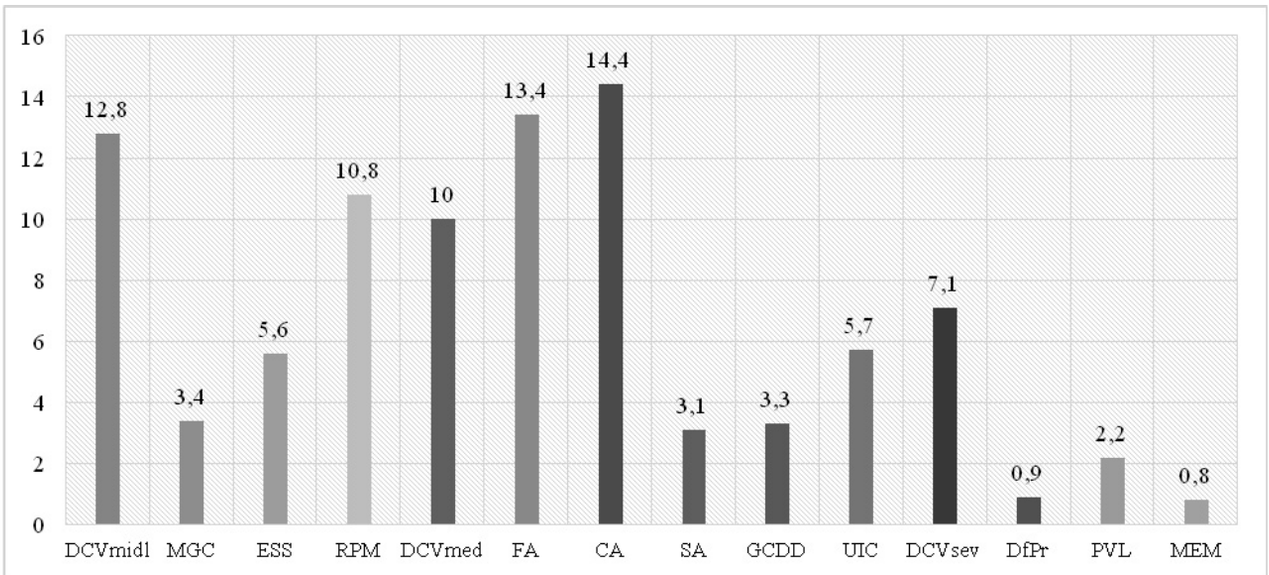
Fig. 2. The rate of cognitive dysfunction in the studied groups at the age of 5 years (n = 1370,%).

L_{1C} presented atrophy of an optic nerve. Convergent strabismus was registered at 76 cases (7,3%, 95_{CI} 6,49 – 8,11) from 3 to 5 years. Auditory functions were affected at 82 cases (6%; 95_{CI} 5,36 – 6,64) (3 – 5 years of age). Speech, language and communication were appreciated affected (at age of 5 years) in 420 cases (30,7%; 95_{CI} 29,45 – 31,95): in 272 cases with CP (64,8%; 95_{CI} 62,47 – 67,13), in 79 cases with EP (18.8%; 95_{CI} 16,89 – 20,71), in 69 cases with LCD (16,4%; 95_{CI} 14,59 – 18,21). Severe disorders were in 82 cases (19,5% 95_{CI} 17,57 – 21,43), moderate – in 94 cases (22,4% 95_{CI} 20,37 – 24,43), mild – in 244 cases (58,1%; 95CI 55,69 – 60,51). At the age of 5 years in 528 of cases (38,5%; 95_{CI} 37,19 – 39,81) there were determined behavioral disorders, i. e., "mild" in 280 cases (53%; 95_{CI} 50,83 – 55,17), "moderate" in 131 case (24,8%, 95_{CI} 22,92 – 26,68), "severe" in 117 cases (22,2%; 95_{CI} 20,39 – 24,01). Attention skills have been affected at five years in 501 cases (36,6%; 95_{CI} 35,3 – 37.9), of which 253 cases of "mild" grade (50,5%; 95_{CI} 48,27 – 52,73), "moderate" in 131 cases (26,1%, 95_{CI} 24,14 – 28,06), "severe" in 117 cases (23,4; 95_{CI} 21,51 – 25,59).

Anomalies of brain structures were diagnosed using the imaging techniques. Mild enlargement of cerebral ventricles, minor glial foci and mild enlargement of subarachnoid space, as well as delay in the myelination of brain structures had related to minor RP (e. g., verbal language disorder, VLD, mild cognitive disorder, MCD, BD, LCD, LCD, LMD, AHD) (r_{xy}=-0,24, *p>0,05*). Mild enlargement of cerebral ventricles was diagnosed in child suffered from tonic-clinic stuttering and tics disorders (r_{xy}=-0,22, *p>0,05*) (Figure 3). Based on brain MRI CP and EP can be classified as the following clinical types: CP with hemiparesis – 43 cases (4,2%; 95_{CI} 3,58 – 4,82), CP with spactic tetraparesis – 95 cases (9,2%; 95_{CI} 8,3 – 10,1), CP diplegic – 94 cases (9,1%; 95_{CI} 8,21 – 9,99), CP dyskinetic type (or dystonic type) – 27 cases (2,6%; 95_{CI} 2,11 – 3,09), CP mixed types – 13 cases (1,3%; 95_{CI} 0,95 – 1,65), EP with structural pathology (or symptomatic) – 241 cases (23,3%; 95_{CI} 21,99 – 24,61), from which without CP – in 79 cases (32,8%; 95_{CI} 29,78 – 35,82).

Were showed strong correlation between structural visualized anomalies and neurological signs of CP and EP, as well as movement disorders (r_{xy}=-0,74, *p<0,05*) and neuro-psychic decline (r_{xy}=-0,78, *p<0,01*), and medium correlation (r_{xy}=-0,53, *p<0,05*) between MRI findings and some types of pharmacolgically controlled EP, siggesting relative positive evolution of disease, but correlation with pharmacologically resistant EP (r_{xy}=-0,72, *p<0,05*), reflects complicated prognosis.

Electroencephalography is one of the examinations of choice in patients with PCL for the diagnosinfg of EP. Interictal EEG patterns recorded were variable, amounting to about 9 – 11 types of patterns (r_{xy} = -0,72) (Figure 4). Epileptic-type EEG changes, i. e., spike clusters, generalized periodic waves, spike-slow wave and spike-and-wave etc., were revealed at 241 cases (23.3% 95_{CI} 21,99 – 25,29) with brain lesions (n = 1036). The presence of a specific EEG activity in children without seizures was valuable



Note: DCV - **dilation of cerebral ventricles (Mid - mild, Med - medium, Sev - severe),** *MGC* - **minor gliotic cysts,** *ESS* - **enlarged subarachnoid space,** *RPM* - **retardation of the processes of myelination of nerve structures,** *FA* - **frontal atrophy,** *CA* - **cortical atrophy,** *SA* - **subcortical atrophy,** *GCDD* - **gliotic cysts of different dimensions,** *UIC* - **unilateral intracerebral cysts,** *DfPr* - **diffuse porencephaly,** *PVL* - **periventricular leucomalacia,** *MEM* - **multichistic encephalomyasis.**

Fig. 3. Types of brain structural changes detected by MRI examination in children with PBI (calculations of n = 1036,%).

sign for assessing neuro-psuchical performance and diagnosing of minor seizures. Irritative changes of bioelectrical activity, i. e., sharp spikes of high frequency, and signs of immature bioelectric activity of brain, i. e., slow wave, mostly deformed theta and delta waves, at 267 cases (63,3%; 95_{CI} 60,95 – 65,65) and in 146 cases (47,1%; 95_{CI} 44,26-49,94) from L_{1C} (from the age of 24 to 60 months) diagnosed with minor RP (r_{xy}=-0,22).

The rate of children with RP with the age of 5 years, from which were minor (55,6%) and severe (44,4%) pathologies were dependent from the severity of PCL: L_{1A} – 63,3% (minor RP); L_{1B} – 47,1% (minor RP) and 23,5% (severe RP); L_{1C} – 8,6% (minor RP) and 91,4 (severe RP); (mY=0,002[1], p<0,001). From the overall estimated cohort (1370 children), in 790 cases (57,7%; 95_{CI} 56,37 – 59,03) (aged from 3 to 5 years), the dollowing diagnoses were established: behavioral disorders in 103 cases (7,5%; 95_{CI} 6,79 – 8,21), attention and hyperkinetic disorders in 150 cases (10,9%; 95_{CI} 10,06 – 11,74), language and communication disorders in 69 cases (5%; 95_{CI} 4,41 – 5,59), tonic-clonic stuttering in 24 cases (1,8%; 95_{CI} 1,45 – 2,15), tics disorders in 19 cases (1,4%; 95_{CI} 1,08

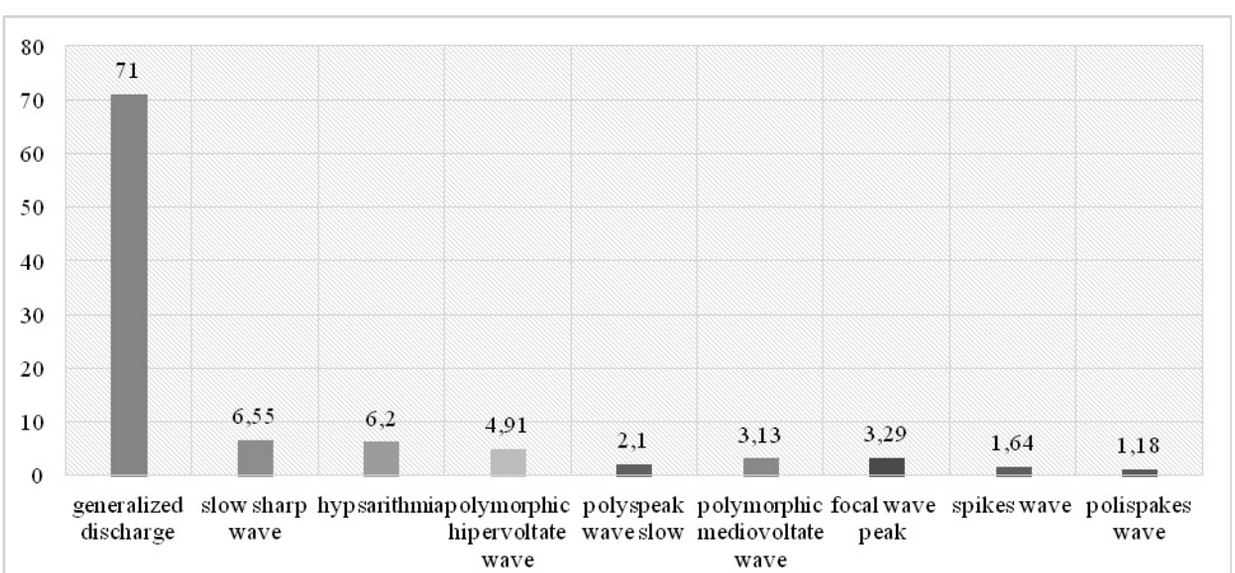
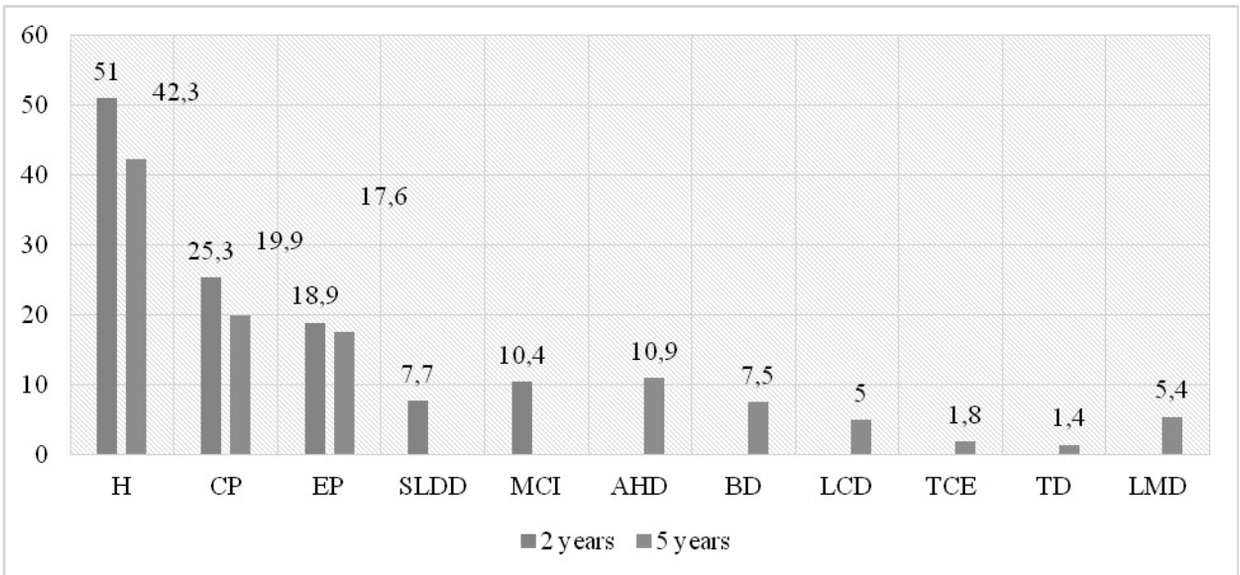


Fig. 4. Variability of EEG routes found among children with PBI (n = 241,%)



Note: H - **healthy,** *CP* - **cerebral palsy,** *EP* - **epilepsy (pure epilepsy with in the CP),** *SLDD* - **speech and language development disorders,** *MCI* - **mild cognitive impairment,** *AHD* - **attention and hyperkinetic disorders,** *BD* - **behavioral disorders,** *LCD* - **language and communication disorders,** *TC* - **tonic-clonic embarrassment,** *TD* - **tics disorders,** *LMD* - **light motor disorders.**

Fig. 5. Evolutionary diagnoses at age 2 and 5 years (n = 1370,%)

– 1,72), mild motor disorders in 74 cases (5,4%; 95_{CI} 4,79 – 6,01), EP in 79 cases (5,8%; 95_{CI} 5,17 – 6,43), CP in 272 cases (19,9%; 95_{CI} 18,82 – 20,98). EP was diagnosed in 162 cases (59,6%; 95_{CI} 56,62 – 62,58) from the overall number of cases with CP (Figure 5).

Discussions: It is known fact that early neurological syndromes of hypoxic-ischemic NE includes the following symptoms: convulsions, hypotonia, feeding disorders, disorders of consciousness and EEG abnormalities, which lasts from 7 to 14 days of life [15]. The severity of neonatal neurological syndromes determines the severity of long-term neurological sequelae.

Neurological syndromes of hypoxic-ischemic NE and, in some cases, the syndromes of traumatic injury (P10-P15), evolve over time. Until the age of 28 days the diagnosis of NE corresponds to the current classification (Table II) [7].

Table II. Classification of Neonatal Encephalopathy (Hypoxic-Ischemic – HI) by the degree of CNS involvement [23]

Degrees of affection	Encodings	Diagnosis
Degree I	P91.6	Neonatal ischemic encephalopathy of the newborn
Degree II	P91.6 P90	Neonatal ischemic encephalopathy of the newborn + Seizures of the newborn
Degree III	P91.6 P91.4 P90	Neonatal ischemic encephalopathy of the newborn + Neonatal brain depression + Seizures of the newborn

Note. Statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, Australian changes (ICD-10-AM). Australian Classification of Health Interventions (ACHI), July 1, 2010.

Following diagnosis is changed depending on the neurological symptoms assessed. The diagnosis confirmed based on a neurologic screening, including medical history, clinical examination and the laboratory data. The development of neurological complications following NE correlates with the duration of the injury, but also with the timely and eligibility of used resuscitation measures [16]. Cerebrovascular disorders affecting grey and white matter [17] and intracerebral changes such as neuronal necrosis and destruction [18], lead to remote neurological sequelae, such as CP, EP, speech disorders, visual and mental disorders [15]. Among the survivors after NE, 25% will develop severe and persistent and permanent sequelae (CP, EP, mental retardation, hyperactivity, etc.) [17].

Several studies showed what NE sequelae can be short-term, but also can be persistent and remote, being related to the status of the newborn at birth: the severity and duration of hypoxia and asphyxia, the severity of the perinatal trauma. Short-term neurological manifestations are expressed through various syndromes, as follows: muscle tone disorders, neurological distress syndrome, disorders of breathing, etc. [19, 20, 21], which is confirmed by the present study.

Residual pathology (or consequence) may develop as a result of direct action of NE, as cerebral vascular

accident (CVA), or later, as CP and EP. The "sequels" can be diagnosed after the age of 2 years. For the diagnosis twi different codes are need, namely, residual lesions or nature of complication, as well as cause of complication, i. e., early pathology or current disease. E.g.: Behavioral Disorders (BD – F07.9); Sequelae of ischemic and hypoxic NE (Complications of pregnancy, childbirth and delivery – O94). Since the principal disease is not determined, the code for the acute form of the disease is not allocated [7].

It was showed that for more than in 70% of cases of CP there is evidence of hypoxia [22]. Jensen A. notes that disability in childhood, including CP, frequently occur in children who have suffered from hypoxic-ischemic NE, in pre-term newborns and in newborns with a low birth weight [23].

For PCL after hypoxic-ischemic NE, obstetrical traumatism, intrauterine infections etc. is characteristic the delaying in the neuro-psychic and motor development and will be expressed by severe disorders such as mental delay, hearing and visual impairment and even up to blindness, CP, EP etc. and minor symptoms, i. e., mild motor disorders, mild cognitive and behavioral disorders, disorders of communication, speech and language, difficulties of school and social adaptation, tonic-clonic stuttering, tics disorders, etc. [20, 24, 25, 26].

Monitoring of motor, cognitive and behavioral functions should be done to all the children suffered from PCL. In addition, systematic neuropsychological examination is required, especially for children with mild and moderate forms of NE [8].

Children with a positive history for severe hypoxic-ischemic NE suffered from delay of neurological development, cognitive and intellectual impairment. In contrast, children suffered from mild forms of NE are similar to healthy children. They have a good prognosis, at least until the middle childhood. Children with moderate NE form a heterogeneous group of patients with intellectual abilities lower than healthy children or children with mild NE. Their neuropsychological scores are in the average range. In this group, as well as in those with the severe form revealed prominent hyperactivity and autism, and at school age, some of the subjects will present difficulties with reading, spelling and mathematics [8]. According to the data obtained by a study lasting for 5 – 6 years, in a group of children who have suffered from hypoxic-ischemic NE, have been determined motor difficulties, cognitive impairment, as well as the normal development (47%). In 80% of cases with minor dysfunction presented mild or moderate changes at the level of the basal ganglia or white matter. In 83% of children with normal neuro-psychological results presented minor lesions in white matter [27]. In another prospective study, it was determined the depreciation of language skills at the age of 4 years in children with damage of cerebral ventricles without the motor deficits [28]. And in 6% of children with moderate NE and in 42% of children with severe EN, followed along for 7 years, were diagnosed severe disabilities with CP and severe cognitive deficit. Among children with minor neurological dysfunction have been recorded lower cognitive scores in the group with severe or moderate NE, with mean difference comparative to classmates [29]. The authors of another study showed the role of NE in behavioral and cognitive difficulties, particularly at children after severe NE. Were noted the difficulties of prognosis in children with NE and low estimations of cognitive disorders in children after moderate NE [30]. The results corresponds to above mentioned data were obtained also in present study.

The problem of behavioral disorders has been studied at children aged 9 to 10 years suffered from mild or moderate grade of NE. These children have experienced increased risk for behavioral difficulties, including social problems, anxiety and depression, attention problems, etc. It suggests the necessity of neuropsychological assessment as well as education of parents and teachers, to help in cognitive and behavioral rehabilitation of these children [31].

Communication and behavioral disorders, with elements of excitability (F90), are high prevalent in children suffered from NE [8], creating difficult problems in severe cases or in children with CP [32]. The results showed the prevalence of attention deficit and hyperactivity disorders after NE, at preschool and school age groups [8]. Disorders of speech and language appear in less than 25% in children with PCL [33, 34]. Cerebral MRI suggests ipsilateral lesions related to organization of language, and the contralateral lesions with injury of mixed expressive and receptive functions [35]. Mental retardation (F70 – F79) may be a common syndrome in children with EP and CP. It can be isolated or associated with other symptoms (emotional, behavioral disorders,

speech and language disorders, disorders of social adaptation, left-handedness, hypokinesia, stereotyped movements, etc.) [36] which may be of variable intensity and represents one of the main CP co-morbidity [32].

Another frequent problem in children with NE are EP. Neonatal seizures are associated with an increased incidence of EP, including syndromes with extremely severe evolution [37], in particular after hypoxic-ischemic NE [38].

Motor disorders (F82) are present in various pathologies. They can appear at birth or occur after a few weeks, is manifested through disorders of muscle tone and stretch reflexes (SR). Perinatal trauma may be accompanied by decreasing or increasing of muscle tone as well as abnirmalities of stretch reflexes, and abnormalities of the SR [39]. These may be early signs of CP or other motor dysfunctions. Some studies suggesting using these signs for early diagnosis of CP [40]. From the age of 6 months, a significant number of cases presenting neurological deficits, in other cases, the clinical picture becomes apparent later – to 1,5 – 2 years with hemiplegias, to 4 – 5 years as diskinetic syndromes. Motor deficits during development are dynamic, representing a weakness, spasticity, orthopedic complications, etc., and in childhood is associated with additional cognitive deficits and behavioral disorders, etc. [20].

CP, representing a chronic disorder of posture and motion, manifesting in pre-, intra- or early postnatal period of life, constitute a major cause of walking disorders, as well as a wide range of stable non-progressive and non-hereditary disabilities, which are results of motor system injury [41]. Is developed the term CP, generally used in European and in other countries, reflecting a motor impairment after a fixed brain lesion [12]. However, Boyd R. N. et al. have found that, while the brain injury is static, physical and medical problems from CP may progress, leading to motor patterns altered [25].

Imaging investigations are indicated for all patients with CP, for the appreciation of its etiology and understanding the pathogenesis [42]. One of the prospective cohort studies show correlation the diagnosis from 18 months to 5 years. On the basis of complex evaluation the authors found that the age of 24 months is best suited for structural cerebral imaging, because the brain reaches a full myelination, when it clearly differentiates the border between the white and grey matter [25]. Anatomical substrates in dyskinetic form of CP are located deeply in the region of basal ganglia. In turn, in spastic type the substrate is located in the white matter near paracentral lobe [43].

An analysis of the literature based on several tests for prognosis, suggested the role of electroencephalography and cerebral MRI. The authors recommend the prospective studies on larger cohorts of patients for comprehensive clinical neurological evaluation for children suspected for CP [44] taking into account the fact that EP is common and occur in approximately 50% of these children [25], and seizures associated with CP can cause various complications that include behavioral disorders, language and communication disorders, and disorders of attention and hyperactivity, etc. [32]. Another study evaluated the correlations of clinical and radiological findings of cerebral CT and MRI in children with various forms of CP. Obtained results presented consecutively ventricle enlargement, focal infarction, periventricular leukomalacia, foci of atrophy located cortically and subcortically, basal ganglia lesions, impaired cortical migration and myelination [45]. Imaging investigations correlate with neurological outcomes within the CP, by encouraging the appreciation and understanding of the etiology of prognosis in these patients [46].

Thus, PCL on the early stage lead to abnormal development of affected children with severe functional consequences. Neuropsychological deficits including disorders of language, attention, behavioral and other dysfunction of associative activity occur up to 60% of these children [47]. Long-term complications can be " mild" as motor disorders (F82), cognitive disorders (TCU–F06.7); behavioral disorders (BD – F07.9); communication disorders (BD); speech and language disorders (SLDD – F80); language and communication disorders (LCD – F90.1); disorders of social adaptation (F81.9); disorders of attention and hyperactivity (AHD – F90); tics (F95); tonic-clonic stuttering (F98.5) etc.; and "major" (severe): mental retardation (F70-F79); impaired hearing and vision up to blindness; cerebral palsy (CP – G80) with or without psychomotor and verbal delaying; structural epilepsy (G40) [7, 48, 49], what has been demonstrated in the present study.

CONCLUSIONS

Standardized screening, together with neurological follow-up, imaging and electrophysiological investigation, as part of an individualized program, is recommended after birth for all children who have suffered hypoxic-ischemic brain injuries. By this approach we can register the sequence of neurological symptoms to make the complex diagnosis, also, this approach allow the detection of children at risk for development of complications, offering the possibility of initiating a rehabilitation therapy at early stages.

Dynamic diagnosis between the ages from 1 month to 2 years can be variable, and consists from the part of syndromes, i. e., developmental disorders (motor, psychological, mixed, global), which favors the staging of the diagnosis and the application of a management properly adapted individually.

Neurological surveillance is the background of identification of children with residual pathologies. Progressive neurological syndromes are major predictors for major residual disorders (44,4%), such as cerebral palsy and epilepsy, but may be inadequate for minor residual disorders (55,6%), due to the maturity of the brain functions at older ages.

Cerebral lesions of mild and medium grade can suggest the risk of following disorders: behavioral, language and communication, attention, motor, tonic-clonic stuttering, tics, etc., confirmed at the age of 3 – 5 years.

Residual pathologies, especially cerebral palsy, epilepsy and mental retardation, represents the major causes of neurological morbidity for the children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and occupying the first places among the neuropsychological handicaps.

Cerebral palsy is a disease with polymorphic etiologies, correlates with the severity of brain injuries (r_{xy}=0,76), has a non-progressive evolution and associated with much co-morbidities, including epilepsy (59,6%). It can develop on the background of structural predisposition from the perinatal period (the data confirmed by imaging techniques).

Structural epilepsies are frequent in children with perinatal cerebral lesions (23,3%), (in the group of moderate course is 21,3% and in group of severe pathology in 57,6% of cases), are common for children with cerebral palsy and are cause of neuro-psychic decline.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY:

1. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood. In: RadioGraphics, 2008, 28(2): 417–439.
2. Ilciuc I. Neuropediatrie. Chișinău: Tipografia Centrală, ed. II, 2007, 568.
3. Borlongan CV, Weiss MD. Baby STEPS, a giant leap for cell therapy in neonatal brain injury. In: Pediatr. Res., 2011, 70(1): 3–9.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. In: Lancet, 2015, 385(9966): 430–440.
5. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: Early Human Dev., 2010, 86(6): 329–338.
6. Apertei Loredana. http://www.romedic.ro/encefalopatia-hipoxic-ischemica-perinatala-ehip.
7. ACHI. Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM). Clasificarea Australiană a Intervențiilor de Sănătate (ACHI), 1 iulie 2010.
8. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following: a review. In: Eur. J. Ped., 2007, 166(7): 645-654.
9. Boog G. Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II – Medicolegal implications and prevention). In: Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011, 39(3): 146–173.
10. McGuire W. Perinatal asphyxia. In: BMJ Clin. Evid., 2007: 0320.
11. Perlman JM. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: is there a link? In: Clin. Perinatol., 2006, 33(2): 335-353.
12. Racinet C, Cans C. Quelles sont les autres causes que l'asphyxie périnatale pour expliquer les infirmités motrices d'origine cérébrale? In: 41es Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale. Springer-Verlag France. 2011: 223-230.
13. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. In: Dev. Med. Child. Neurol., **2013,** 55(6): 509-519.
14. Ghei SK, Zan E, Nathan JE, et al. MR Imaging of Hypoxic-Ischemic Injury in Term Neonates: Pearls and Pitfalls. In: RadioGraphics, 2014, 34(4): 1047-1061.
15. Fatemi A, Wilson MA, Johnston V. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. In: Clin. Perinatol., 2009, 36(4): 835–841.
16. Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, et al. Perinatal Asphyxia with Hyperoxemia with in the First Hour of Life isAssociated with Moderate to Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: J. Pediatr., 2013, 163: 949-954.

17. Lai MC, Yan SN. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: J. Biomed. Biotechnol., 2011, 8(2): 103-120.

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

19. Volpe JJ. Neurology of the newborn, 5th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2008, 203-480.

20. Bălănescu E. Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală: evoluție, complicații, tratament. În: Rev. Română de Pediatrie, 2006, LV(2): 205-208.

21. Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. In: Brain, 2008, 131(11): 2975–2985.

22. McIntyre S, Badawi N, Blair E, Nelson KB. Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment? In: Dev. Med. & Child Neur., 2015, 57(3): 2-7.

23. Jensen A. Autologous cord blood therapy for infantile cerebral palsy: from bench to bedside. In: Obstet. Gynecol. Int., 2014, 2014: 1-12.

24. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. In: Semin. Pediatr. Neurol., 2009, 16(4): 216–225.

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

26. Hadjiu S. Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică. Chișinău: Tip. Sirius, 2014, 588.

27. Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5–6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. In: Neuropediatrics, 2002, 33(5): 242–248.

28. Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, et al. Neonatal Watershed Brain Injury on MRI Correlates with Verbal IQ at Four Years. In: Pediatrics, 2009, 123(3): 1025–1030.

29. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. In: Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed., 2005, 90(5): 380–387.

30. Armstrong-Wells J, Bernard TJ, Boada R, Manco-Johnson M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. In: NeuroRehabilitation, 2010, 26(1): 27-33.

31. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. In: J. Pediatr. Psychol., 2010, 35(3): 286-295.

32. Grigore I. Paralizia cerebrală – patologii asociate. Rezumat la teza de doctor. Iași, 2010, 205.

33. Lee J, Croen LA, Lindan C, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. In: Ann. Neurol., 2005, 58(2): 303–308.

34. Reilly JS, Wasserman S, Appelbaum M. Later language development in narratives in children with perinatal stroke. In: Dev. Sci., 2013, 16(1): 67–83.

35. Mcintyre S, Taitz D, Keogh J, et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. In: Dev. Med. & Child Neurol, 2013, 55(6): 499-508.

36. Dobrescu Iu. Manual de psihiatrie a Copilului și Adolescentului. București: Ed. Medica, 2010, I, 424.

37. Garcias da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. In: Pediatr. Neurol., 2004, 30(4): 271-277.

38. Jung da E, Ritacco DG, Nordli DR, et al. Early Anatomical Injuri Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: Pediatr. Neurology, 2015, 53(2): 135-140.

39. Popescu V, Zamfirescu A. Diagnosis in pediatric neurology. În: Revista Română de Pediatrie, 2010, LIX(2): 103-114.

40. Robănescu L, Bojan C, Stoiescu M. Primele semne clinice ale Paraliziei Cerebrale și anomaliile motrice tranzitorii. În: Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, 2010, 13(3): 69-85.

41. Minciu I. Clinical Correlations in Cerebral Palsy. In: Maedica (Buchar), 2012, 7(4): 319–324.

42. Minciu I. Neuroimagistica în Paralizia cerebrală. In: Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, 2011, 14(2): 53-69.

43. Griffiths PD, Radon MR, Crossman AR, et al. Anatomic localization of dyskinesia in children with "profound" perinatal hypoxice ischemic injury. In: Am. J. Neuroradiol., 2010, 31(3): 436-441.

44. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review. In: Pediatrics, 2013, 131(1): 88-98.

45. Grigore I, Diaconu G. Clinical and radiologic correlations in cerebral palsy. În: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2010, 114(3): 748-752.

46. Towsley K, Shevell MI, Dagenais L. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. In: Eur. J. Paediatr. Neurol., 2011, 15(1): 29-35.

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

48. OMS. Clasificația Internațională a Maladiilor. Revizia a 10-a, V. I. București, 1993, 1086.

49. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5-th ed. DSM-5. 2013, 947.

Particularitățile clinice și molecular-genetice ale patologiilor neuro-musculare în Republica Moldova

Clinical and molecular-genetic features of the neuromuscular pathologies in Republic of Moldova

Victoria Sacară

REZUMAT

Introducere: În legătură cu polimorfismele clinice și heterogenitatea genetică, maladiile ereditare ale sistemului nervos (MESN) se supun dificil diagnosticului și clasificării. Subgrupa maladiilor neuromusculare ereditare include peste 2.400 maladii diferite, cu incidența 1:2.000. Problemele cu care se confruntă studiile maladiilor ereditare ale sistemului nervos (MESN) sunt foarte complexe din cauza dificultății de diagnosticare grație faptului că acestor condiții le sunt caracacteristice anumite particularități ca polimorfismul clinic (în aceeași familie precum și în diferite familii) și heterogenitatea genetică.
Scopul studiului: Monitorizarea stării epidemiologice a maladiilor neuro-musculare ereditare **în populația Republicii Moldova** pentru ultimii 25 ani (1991-2016) și aprecierea particularităților genetice ale „nucleului" patologiilor neuro-musculare (miodistrofia Duchenne/Becker, Amiotrofie spinală, Neuropatie motosenzorială tip IA ereditară);
Materiale și metode. Cercetarea dată a fost efectuată în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Laboratorul de Genetică Medicală Umană, Republica Moldova. Reieșind din obiectivele propuse au fost utilizate date de la 1.556 de pacienți afectați/suspectați de patologii ereditare ale sistemului nervos. Colectarea datelor, inițiată în anul 1991, s-a realizat continuu până în prezent. Pentru soluționarea sarcinilor propuse au fot utilizate următoarele metode: clinico–genealogică, biochimică, electrofiziologică și molecular–genetică (metodele de bază în identificarea mutațiilor: reacția de polimerizare în lanț (PCR), PCR multiplex și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RLFP)).
Rezultate obținute: Pentru prima dată a fost efectuat monitoring-ul de lungă durată al bolilor ereditare ale sistemului nervos, a fost depistată o proporție destul de mare (58%) a patologiilor neuro-musculare în structura maladiilor ereditare ale sistemului nervos în populația Republicii Moldova. În mod similar, pe baza abordării populaționale cu utilizarea metodei clinico-epidemiologice, a fost studiat spectrul, răspândirea și frecvența maladiilor ereditare neuro-musculare (23,5:100000) în cadrul populației. A fost folosit conceptul de „nucleu" al patologiei neuro-musculare (incidența – DMD/B – 6.11:100.000, SMA – 3.8:100.000 și NSME – 7.2:100. 000) în calitate de caracteristică genetică medicală importantă pentru analiza comparativă a populațiilor panmictice. A fost determinată asocierea semnificativă dintre numărul cazurilor de patologii MDD/B, SMA și NSME, tip 1A și populația raioanelor (ρ=0,48). În cercetarea noastră procentul depistării delețiilor la bolnavii MDD/B în Moldova este destul de ridicat și constituie 85% (181 din 213), ce corespunde datelor cercetărilor din populația europeană, în special celor din Italia 78%, Ungaria 73%, Belgia (Leuven) 81,8%. Datorită implementării și modificării metodelor existente de determinare a delețiilor am ridicat procentul de identificare a delețiilor de la 78,4% până 85% și am identificat particularitățile molecular–genetice la bolnavii din R. Moldova (determinare a 6 mutații rare și 16 deleții duble, nedescrise în baza de date MDD - LOVD v2.0, actualizat 5 august 2016). Posibilitatea utilizării diagnosticului direct – căutarea delețiilor exonilor 7 şi 8 prin metoda PCR-RFLP la pacienții cu SMA în RM este 85,0%. La 65,42% din bolnavi a fost depistată deleția exonului 7, deleția exonului 8 – la 51,4%. Delețiile exonilor 7 și 8 au fost depistate la 62 bolnavi (35,5%). Incidența duplicațiilor în NSME 1A la bolnavii din R. Moldova constituie 69%, potrivit diferitor autori, de la 34,3% (Spania, Barcelona) până la 85% (Israel). Analiza markerilor D17S921, D17S122 și D17S834 la pacienții analizați, a evidențiat următoarea frecvență: 23,88% duplicații pentru locusul D17S921, 32,83% – pentru locusul D17S122 și 24,62% – pentru locusul D17S834. La fel s-a constatat că unul și același individ poate avea mutații în 2 locusuri.
Concluzii: Registrul MESN creat conține datele tuturor cazurilor diagnosticate și familiilor cu HDNS, ce pot fi ulterior utilizate pentru nevoile practice de consiliere medicală și genetică. În baza rezultatelor determinării spectrului se constituie lista maladiilor cu scopul introducerii noilor metode de diagnostic molecular.

Cuvinte cheie: neurogenetică, maladii neuromusculare, deleții, duplicații, incidența.

SUMMARY

Introduction: Despite the fact that most hereditary diseases of the nervous system are quite rare, in overall, the subgroup of neurogenetic diseases is large, includes more than 2.400 different diseases afflicting the less than one of the 2.000 peoples throughout the world. Problems arising in the study of hereditary diseases of the nervous system (HDNS), are very complex because of the difficulty of diagnosis, due to the fact that clinical polymorphism (in the same as well as in different families) and genetic heterogeneity is characteristic for these conditions.

Scope. To evaluate some epidemiological and clinical aspects of hereditary neuromuscular diseases (HNMD) in Moldova (1991-2016). To study molecular-genetic features of "core" neuromuscular diseases (DMD/B, SMA and hereditary motor sensory neuropathies IA type (HMSN, 1A)).

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
Adresă de corespondență:
Victoria Sacară, e-mail: victoriasacara@hotmail.com

PMI Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova
Coresponding Author:
Victoria Sacară, e-mail: victoriasacara@hotmail.com

Material and methods. This work have been done on the based of the scientific department of National Centre of Reproductive Health and Medical Genetics and Institute of Mother and Child according to the referral. We used information about 1.556 affected and 20 kinds of hereditary diseases. Data collection began since 1991 and was conducted on a continual basis. Have been used the following methods: clinical pedigree analysis, biochemical, electrophysiological, and molecular-genetic (basic methods of identifying of mutations: PCR, multiplex PCR and restriction fragment length polymorphism (RFLP)).

Results: The prevalence of HNMD in RM was 23,5:100.000 population. For the first time defined proportion (58%) of HNMD in the structure of hereditary diseases of the nervous system in children. Three of the five common groups of neurological pathology related to neuromuscular pathology and traditionally fall into the «core» of hereditary diseases of the nervous system in the Moldova. The incidence rate of DMD/B – 6.11 per 100.000, SMA – 3.8 per 100.000 and HMSN – 7.2 per 100.000 population of the RM. The association between the number of cases and the number of population in the districts was medium – Spearman ρ coefficient was from 0,46 to 0,5. The molecular-genetic analysis was carried out in 213 patients with DMD/BMD for direct search of extended deletions in the DMD gene using 3 sets of primers for MPCR. In our study, the percentage of deletions detection in patients with DMD/BMD is 85% (181 from 213) that is consistent with studies of the European population, such as Italian surveys – 78%, French surveys – 68%, Hungarian surveys – 73%, Belgium (Leuven) surveys – 81,8%. Thus, thanks to the introduction and modification of existing methods of definition of deletions, we raised the percentage of detectable deletions in exons to 85%, and were able to wide the range of detectable deletions and to identify 6 rare variant of deletions and 16 double deletions, which are not described in the DMD mutations databases. In patients with SMA from Moldova may be observed the extensive deletions which are usually concentrated in hotspots of exons 7 and 8. Investigation of extended deletions by the PCR-RFLP was performed in 113 patients, and deletions of exon 7 have been found in 65,42% patients, the deletions of the exon 8 in 51.4 % patients. Deletions of exons 7 and 8 were revealed in 62 patients (35,5%). The possibility of using direct diagnosis, i. e. search of deletions in exons 7 and 8 in patients with SMA from RM is 85.0%. The prevalence of HMSN 1A duplications in patients from Moldova is 69%, according to various authors, from 34.3% (Spain, Barcelona) up to 85% (Israel). Analysis of markers D17S921, D17S122 and D17S834 in patients showed the following frequences: 23.88% duplications of D17S921 locus, 32.83% for D17S122 locus and 24.62% for D17S834 locus. It was found also that the same individual may have mutations in two loci.

Conclusions: Created Register HDNS where recorded data on all diagnosed cases and families burdened HDNS allows the use of information for the practical needs of medical and genetic counseling.. Based on the results of determining the spectrum is formed list of diseases for the introduction of new methods for molecular diagnostics.

Key words: neurogenesis, neuromuscular diseases, deletions, duplications, incidence.

INTRODUCERE

În legătură cu polimorfismele clinice și heterogenitatea genetică, maladiile ereditare ale sistemului nervos (MESN) se supun dificil diagnosticului și clasificării. Subgrupa maladiilor neuromusculare ereditare include peste 2.400 maladii diferite, cu incidența 1:2.000. Problemele cu care se confruntă studiile maladiilor ereditare ale sistemului nervos (MESN) sunt foarte complexe din cauza dificultății de diagnosticare grație faptului că acestor condiții le sunt caracteristice anumite particularități ca polimorfismul clinic (în aceeași familie precum și în diferite familii) și heterogenitatea genetică.

SCOPUL STUDIULUI

Monitorizarea stării epidemiologice a maladiilor neuro-musculare ereditare **în populația Republicii Moldova** pentru ultimii 25 ani (1991-2016) și aprecierea particularităților genetice ale „nucleului" patologiilor neuro-musculare (miodistrofia Duchenne/ Becker, Amiotrofie spinală, Neuropatie motosenzorială tip IA ereditară);

MATERIALE ȘI METODE

Cercetarea dată a fost efectuată în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Laboratorul de Genetică Medicală Umană, Republica Moldova. Au fost utilizate date de la 1.556 de pacienți afectați/suspectați de patologii ereditare ale sistemului nervos. Colectarea datelor, inițiată în anul 1991, s-a realizat continuu până în prezent. Pentru soluționarea sarcinilor propuse au fot utilizate următoarele metode: clinico–genealogică, biochimică, electrofiziologică și molecular–genetică (metodele de bază în identificarea mutațiilor: reacția de polimerizare în lanț (PCR), PCR multiplex și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RLFP)).

Analiza statistică a datelor și construirea graficelor s-a realizat prin aplicarea limbajului și mediului de programare R (www.r-project.org). Datele privitoare la populația fiecărui raion reprezintă datele statistice de la Biroul Național de Statistică (www.statistica.md). Populația raioanelor, cu excepția Transnistriei, este dată pentru anul 2011. Denumirile raioanelor au fost prescurtate pentru utilizarea lor în grafic astfel:

AN – Anenii Noi	BL - Bălți
BR - Briceni	BS - Basarabeasca
CA - Căuseni	CH - Cahul
CL - Călărași	CM - Cimișlia
CN- Cantemir	CR- Criuleni
CS - Chișinău	DB - Dubăsari
DD – Dondușeni	DR - Drochia

ED - Edineț	FL-Fălești
FR- Florești	GL - Glodeni
HC - Hâncești	IL- Ialoveni
LE - Leova	NS - Nisporeni
OC - Ocnița	OR - Orhei
RS - Râșcani	RZ - Rezina
SD- Șoldănești	SO- Soroca
SR - Sângerei	ST- Strășeni
SV- Ștefan-Vodă	TL - Telenești
TR- Taraclia	UG – Gagauz YERI
UN - Ungheni	TN - Transnistria

Din cauza lipsei datelor privind populația raioanelor din Transnistria acestea au fost grupate într-o singură regiune - Transnistria (TN):

BD - Bender	TH - Tiraspol
TN1- Crigoriopol	TN2 - Slobozia
TN3 - Camenca	RB - Râbnita

Regiunea Gagauz YERI include raioanele:

CT – Comrat	CG - Ceadâr-Lunga
VL – Vulcănești	

Frecvența bolilor s-a raportat ca numărul de bolnavi la 100.000 de oameni.

Rezultate obținute: Pentru prima dată a fost efectuat monitoring-ul de lungă durată al bolilor ereditare ale sistemului nervos. În urma studiului clinic şi electromiografic efectuat la 645 pacienți cu boli ereditare neuromusculare, ce locuiesc în Republica Moldova, potrivit registrului genetic, patologiilor ereditare neuromusculare le revin 58%. Frecvența acestor patologii a fost de 23,5:100000 locuitori. Vârsta pacienților a variat de la 3 luni la 65 de ani, mai mult de jumătate au fost sub vârsta de 25 de ani. Conform nivelului de degenerare a sistemului neuromuscular, cazurile au fost împărțite în distrofie musculară progresivă, atrofie musculară neurogenă (amiotrofia) şi neuropatiile ereditare [1].

Distrofia musculară progresivă s-a înregistrat la 435 pacienți, cu frecvența de 11,7 cazuri la 100.000 locuitori. Bolile ereditare neuro-musculare din acest grup reprezintă 46% și includ pseudohipertrofia X-linkată, afectarea centurii membrelor și mușchilor glenohumerali-faciali. În subgrupul de miodistrofie X-linkată se întâlnește cel mai des la copii pseudohipertrofia, ce progresează la forma Duchenne/ Becker (214 familii - 238 bolnavi) cu frecvența 6,11 la 100.000 locuitori. Boala se caracterizează prin progresare continuă cu scăderea activității motorii severe. La toți pacienții s-a depistat o creștere a concentrațiilor de creatinkinază în sânge, lactat dehidrogenază de 6-20 ori, comparativ cu norma. Studiul EMG a indicat nivelul primar de afectare musculară.

Formele *autozomale ale centurilor* sunt cel mai des întâlnite la adolescenții cu moștenire autozom-recesivă a miodistrofiei Erba. Distribuția frecvențelor în RM este 4,4 la 100.000, fiind depistați 157 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 ani. În majoritatea cazurilor, boala a progresat lent, 5 femei au dat naștere la copii sănătoși. Forma autozomal recesivă de hip-umăr Leiden-Mobius a fost stabilită la 3 pacienți. Boala a progresat rapid și la vârsta de 7-10 ani a dus la imobilitate și dezvoltarea deformărilor. Manifestarea clinică a bolii este similară cu miodistrofia Duchenne.

Forma *umăr-scapulo-facială* a fost observată la 21 pacienți. Frecvența formei date a fost de 0,58 la 100.000.

Amiotrofia spinală s-a înregistrat la 137 pacienți din 106 de familii. Răspândirea în populația Moldovei consituie 3,8 cazuri la 100.000 oameni. Frecvența bolilor ereditare neuromusculare a fost de 15%. În 97,1% din observații, putem presupune modul autozomal-recesiv de moștenire, iar în 2,9% modelul autozomal-dominant (s-a confirmat la nivelul molecular).

Neuropatiile senzorial - motorii ereditare s-au observat la 260 pacienți din 140 familii, distribuția în Moldova fiind de 7,2 la 100000 locuitori. Printre bolile ereditare neuromusculare, ponderea lor a constituit 30%. După caracteristicile clinice, electrofiziologice și genetice s-au identificat 5 forme clinice ale neuropatiei ereditare: autozomal-dominantă CMT de tip I, autozomal-dominantă și autozomal- recesivă CMT de tip II și tip III (maladia Degerina-Sotta) și forma X-linkată.

Caracteristica tipurilor și formelor BESN identificate a permis să analizăm și distribuția patologiilor neuromusculare frecvente în diferite raioane ale republicii în ultimii 20 ani. Estimarea numărului de cazuri de DMD, SMA și CMT demonstrează cea mai mare incidență pentru municipiul Chișinău – 28, 28 și 51, respectiv.

Pentru perioada evaluată nu au fost depistate cazuri (lipsa datelor în registru) de DMD, SMA sau CMT în raionul Basarabeasca, Vulcănești, Drochia (Fig. 1).

Analiza distribuției cumulative a frecvențelor în populație arată că în cca 23% din raioane prevalează MDD. SMA a fost înregistrată mai mult în 4,5% din raioane. Pentru 6,8% din raioane nu au fost obținute date. Celelalte raioane se caracterizează prin frecvența înaltă a cazurilor de CMT [2]. În premieră a fost

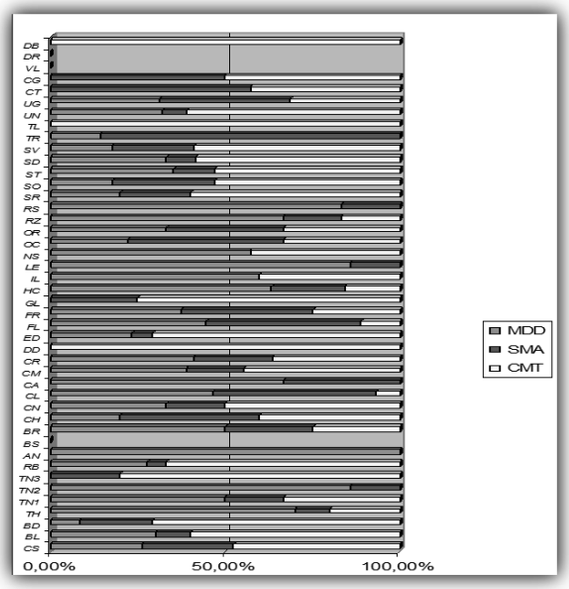


Fig.1. Distribuția cumulativă a frecvențelor maladiilor MDD, SMA și CMT în populația RM, pe raioane

demonstrată repartiția patologiilor pe teritoriul RM. S-a stabilit asocierea medie semnificativă dintre numărul de cazuri ale patologiilor și populația raioanelor (în medie ρ=0,48). În acest sens, studii epidemiologice ale BESN în diferite regiuni și crearea registrului a BESN în țară are o relevanță deosebită pentru serviciile medicale neurologice și genetice. Registrul de evidență a bolilor ereditare a sistemului nervos, creat din 1991, unde au fost înregistrate toate datele despre cazurile diagnosticate și despre familii, cu patologia ereditară prezentă, permite utilizarea informațiilor în scopurile practice a consultului medical genetic.

O altă sarcină a studiului a constat în studierea incidenței delețiilor în gena distrofinei la bolnavii cu MDD din Republica Moldova și analiza repartizării delețiilor în interiorul genei DMD. Deleții și duplicații apar peste tot în gena distrofinei. Totuși, se depistează deleții ample de obicei concentrate în două puncte „fierbinți": în regiunea extremității-5' (exonii 2-20) și la partea centrală (exonii 44-55) a genei, regiuni care cuprind de la 1 până la câțiva exoni alăturați. Potrivit datelor din literatura mondială, 30% din deleții sunt localizate în partea proximală a genei, iar 70% - în partea distală a ei [3][4].

În cercetarea noastră procentul depistării delețiilor la bolnavii MDD/B în Moldova este destul de ridicat și constituie 85% (181 din 213), ce corespunde datelor cercetărilor din populația europeană, în special celor din Italia 78% (Politano L., 1998), Ungaria 73%, (Herczegfalvi A., 1999), Belgia (Leuven) 81,8% (dr. Gert Matthijs și Annemie Meertens, 2004), Canada 73% (Stockley et al., 2006). Totuși, în unele populații frecvența de detectare a delețiilor la pacienții cu MDD/B este mai mică decât cel al pacienților din RM, de exemplu, în cercetările din Argentina au fost detectate doar 84 (48%) deleții din 174 pacienți neînrudiți (Giliberto și colab., 2004); în Chili- la 47% dintre pacienții cu DMD/DMB au fost identificate deleții extinse (P. Rocco et al, 2001); în Coreea au fost depistate 58,6% cazuri de deleții [5]; în China 65% din bolnavi aveau deleții (Lo și colab, 2006); în Australia 58% dintre pacienți au prezentat deleții (Taylor et al.2007) [http://www.dmd.nl/]. Acesta este un bun indicator în Moldova și există datorită criteriilor evidente în diagnosticul clinic și în introducerea unor motoare de căutare avansată a delețiilor în cei 32 exoni ai genei DMD. Efectuarea unei analize de cluster a tuturor exonilor deletați la pacienți a determinat contribuția fiecărui exon în procesul patologic. Analiza a demonstrat că partea proximală a arătat un procent mic (2,7%, 2,3%, 2,6%), de implicare a exonilor 3, 6 și 8 din gena *DMD* în procesul deleției. Această analiză a identificat trei valori extremale în partea centrală a genei (exonii 45, 47 și 48) – 6,11%, 8,55% și 10,08%, respectiv, și alta în regiunea exonilor 50, 51, 52, 53 (7,02%, 4,27%, 3,97%, 2,29%). Astfel, la eșantionul pacienților cu DMD din Moldova, la fel ca în cercetările anterioare s-a remarcat prevalența implicării părților centrale și distale ale genei DMD în procesul de deleție.

În rezultatul analizei delețiilor, efectuată la pacienții din Moldova au fost identificate deleții cu implicarea unui singur exon la 81 pacienți (44,75%), ceilalți pacienți aveau deleții extinse de la 2 la 45 exoni. Pacienții cu deleția unui exon, erau împărțiți conform formelor clinice după cum urmează: 12 (14,8%) bolnavi cu forma MDBecker și 69 (85,2%) pacienți cu MDDuchenne. Primul loc după compoziția procentuală ocupă exonul 48 (10%), urmat de exonul 47 (8,5%) și exonii 50 și 45 (7,02%, 6,11%). Analizând datele delețiilor în dependență de prezența sau lipsa schimbării cadrului de citire, au fost identificate deleții in-frame la 30 (37,0%) din pacienții examinați, în majoritatea cazurilor, la 50 pacienți (61,7%) au fost observate deleții out of frame și într-un singur caz a fost detectată deleția în primul exon – în baza de date Leiden MDD, acest tip de deleție poate avea efecte la nivel de transcripție (ARN) și translație (proteina).

De asemenea, merită menționată prezența mutațiilor rare în eșantionul de moldoveni:

- Deleție rară extinsă cu implicarea a 19 exoni ex01ex19del -> c.-244-?_2380+?del a fost identificată un baiețel de 6 ani. Analiza acestei mutații a demonstrat dificultăți de prognostic, din cauza implicării părții inițiatoare a transcripției. Deleția care cuprinde 45 de exoni (ex01ex45del -> c.-244-?_6614+?del) a fost găsită la 2 veri, este dificil de presupus dificultățile din cauza implicării în proces începutul genei (primul exon).
- Deleție extinsă ce cuprinde partea centrală și distală a genei distrofinei, cuprinde treizeci și opt exoni (ex03del -> c.94-?_186+?del & ex08ex44del -> c.650-?_6438+?del) programa electronică a identificat că deleția nu produce frame shift, și nu determină la copii de 4 ani cu DMD.

Astfel, datorită implementării și modificării metodelor existente de determinare ale delețiilor, lărgirii spectrului exonilor de la 13 (Beggs A.) și 17 (Abbs S) până la 23, apoi 36 exoni, noi am crescut procentul de detectare a deleției până la 78.4%, am avut posibilitatea de a primi un spectru larg al delețiilor și de a determina 8 mutații rare și 10 deleții duble.

O direcție importantă inițiată de echipă în anii următori (1995-1996) a fost studierea genei SMN1, ale cărei mutații duc la una din cele mai frecvente patologii neuromusculare – atrofia musculară spinală (boala Verding-Hoffman) [7]. Primul diagnostic al acestei boli a fost realizat cu suportul Laboratorului de Genetică Moleculară, condus de A. Poleacov (astăzi Centrul de Genetică Moleculară, RAMN), din Moscova, Federația Rusă. În corespundere cu schema determinării naturii genetice a maladiei într-o familie anume și având în vedere frecvența ridicată a delețiilor exonilor 7 și/sau 8 ai genei SMNt la bolnavii cu SMA I-III, a fost efectuată analiza acestei mutații la pacienții cu forme tipice și atipice de SMA. A fost utilizată o variantă a metodei de detectare a mutației date, elaborată în laboratorul de diagnostic la nivel de ADN al Centul de Genetică Moleculară, Moscova, Rusia [13].

Identificarea delețiilor extinse prin metoda PCR-RFLP a fost efectuată la 113 bolnavi – a fost depistată deleția exonului 7 la 73 bolnavi (65,42%), deleția exonului 8 - la 89 bolnavi (51,4%). Deleția exonului 7 este mai frecventă decât deleția exonului 8. Delețiile exonilor 7 și 8 au fost depistate la 62 bolnavi (35,5%).

Posibilitatea utilizării diagnosticului direct - căutarea delețiilor exonilor 7 și 8 la pacienții cu SMA în RM este 85,0%.

Cercetarea molecular-genetică a fost efectuată pe 106 mostre de ADN ale bolnavilor cu NSME 1A (boala Charcot-Mary) și ale membrilor familiilor acestora. Au fost investigați 106 pacienți din 79 de familii din Republica Moldova. Analiza eredocolaterală în selectarea dată a evidențiat în 56% cazuri modul autozomal dominant de moștenire.

Pentru analiza înlănțuirii cu locusurile autozomale dominante cunoscute ai NSME s-au folosit markerii microsateliți înalt polimorfi strâns înlănțuiți cu locusul cartat NSME 1A 17p11.2-p12 (PMP22).

Incidența duplicațiilor în locusul 17p11.2-p12 (PMP22) la bolnavii din R. Moldova constituie 69%, potrivit diferitor autori, de la 34,3% (Spania, Barcelona) până la 85% (Israel). Analiza markerilor D17S921, D17S122 și D17S834 la pacienții analizați, a evidențiat următoarea frecvență: 23,88% duplicații pentru locusul D17S921, 32,83% – pentru locusul D17S122 și 24,62% – pentru locusul D17S834. La fel s-a constatat că unul și același individ poate avea mutații în 2 locusuri. Conform datelor Consorțiului European de investigare a bolii Charcot-Marie-Tooth, duplicația *de novo* se constată la 76,5% din pacienți cu NSME I, părinții cărora nu au avut semne clinice și EMG de neuropatie.

Totuși, în cadrul condițiilor actuale din cadrul Republicii Moldova, unele analize nu pot fi efectuate și din aceste considerente, am creat parteneriate cu diferite laboratoare din străinătate, precum Departament of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, UK; "Getotek", "Genomed" și Centrul de genetică moleculară din Moscova, Rusia ș.a.

Astfel, un exemplu de asemenea cooperare poate servi cazul unui pacient cu MDP forma Erba, căruia i s-a stabilit un nou tip de mutație în gena CAPN3 (c.550delA (4 exon) și c.1302C>T (10 exon)) (Figura 2) ce nu era cunoscută la acel moment [6].

În cadrul unui alt caz, au fost depistate două mutații în stare heterozigotă în exonul 10 (c.1331delCinsTCGTACCCAG) care provoacă deleția aminoacidului din poziția 444 din proteină și în exonul 13 (c.1696G>A) în cadrul genei CAPN3, nedescrise până la moment. Analiza a fost efectuată în parteneriat cu "Centrul Molecular Genetic" (Moscova, Rusia).

Unui alt pacient cu clinica de neuropatie moto-senzorială, nu i s-a putut depista vreo mutație din rândul celor mai frecvent întâlnite în populația R. Moldova pe care noi le analizăm. Prin secvanțiere cu utilizarea

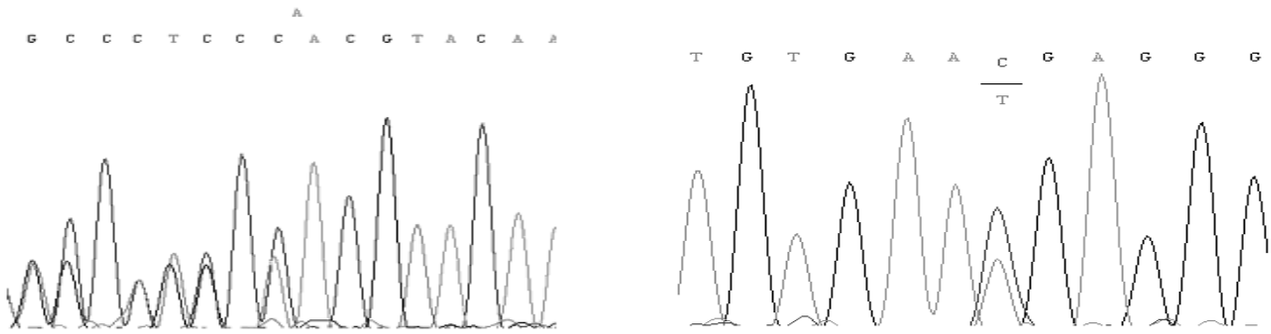


Fig.2. Detectarea mutațiilor (c.550delA (4 exon) și c.1302C>T(10 exon)) prin secvențiere directă

panelului "Maladii neuro-musculare", a fost determinată mutația în exonul 11 în stare heterozigotă, descrisă anterior în gena SH3TC2 (chr5:148406435G>A, rs 80338933), ce conduce spre apariția site-ului terminării timpurii a translației în codonul 954 (p. Arg954Ter, NM_024577.3). Această mutație în stare homozigotă sau compound heterozigotă împreuna cu alte mutații a fost descrisă la pacienții cu maladia Charcot-Marie Touth tip 4c (OMIM:608206.0005). A fost identifică mutația c.679C>T în stare heterozigotă, nedescrisă anterior în exonul 6 al aceleiași gene SH3TC2 (chr5:148421031G>A, rs532463685), ce provoacă substituirea aminoacizilor în poziția 227 (pArg227Trp, NM_024577.3). Analiza a fost efectuată în parteneriat cu laboratorul de patologie moleculară "Genomed", Rusia. În acest sens, în conformitate cu exemplele descrise, observăm că metoda secvențierii permite stabilirea diagnosticului cu o precizie înaltă.

Menționez, că prezența panelelor de diagnostic pentru maladiile neuro-musculare, care includ 341 gene responsabile de apariția diferitor maladii ereditare, ușurează stabilirea unui diagnostic corect, în temeiul faptului că tabloul clinic la diverse patologii neuro-musculare poate fi deosebit de asemănător.

CONCLUZII

Registrul MESN creat conține datele tuturor cazurilor diagnosticate și familiilor cu HDNS, ce pot fi ulterior utilizate în practica de consiliere medicală și genetică. În baza rezultatelor determinării spectrului se constituie lista maladiilor cu scopul introducerii noilor metode de diagnostic molecular. În acest sens, dezvoltarea în Republica Moldova a sistemului centralizat de acordare a asistenței medicale şi genetice, contribuie la îmbunătățirea calității diagnosticului prenatal şi creşterea serviciului de diagnosticare în țară.

Setul nou modificat de primeri (6 serie cu 36 de exoni) a permis lărgirea spectrului de deleții identificate în gena *DMD* până la 85% și descoperirea a 6 variante de mutații rare, 16 duble deleții și 3 deleții noi, care lipseau în baza de date MDD-LOVD versiunea v2.0 din 5 august 2016.

Procentul detectării delețiilor exonilor 7 și 8 în gena SMN la bolnavii moldoveni cu amiotrofie spinală constituie 85%.

Analiza eredocolaterală în selectarea dată a evidențiat în 56% cazuri modul autozomal dominant de moștenire a maladiei CMT. Incidența duplicațiilor NSME 1A la bolnavii din R. Moldova constituie 69%.

Diagnosticul prenatal este o strategie importantă și o modalitate eficientă de prevenire a nașterii copiilor cu patologii ereditare monogenice în familii din grupul de risc.

Dezvoltarea în Republica Moldova a sistemului centralizat de acordare a asistenței medicale și genetice, contribuie la îmbunătățirea calității diagnosticului prenatal și creșterea serviciului de diagnosticare în țară..

*

* *

BACKGROUND

Due to clinical polimorphysns and genetic heterogeneity, hereditary diseases of the nervous system (HDNS) are difficult for diagnosis and classification. Hereditary neuromuscular disease subgroup includes more than 2400 different diseases with incidence of 1:2000. The problems arises with HDNS are very complex due to difficult diagnosis and clinical polymorphism (i. e., in the same family as well as in different families) and genetic heterogeneity.

AIM OF THE STUDY

Monitorizarea stării epidemiologice a maladiilor neuro-musculare ereditare în populația Republicii Moldova pentru ultimii 25 ani (1991-2016) și aprecierea particularităților genetice ale „nucleului" patologiilor neuro-musculare (miodistrofia Duchenne/Becker, Amiotrofie spinală, Neuropatie motosenzorială tip IA ereditară);

Monitoring the epidemiological situation with neuro-muscular disorders in the population of the Republic of Moldova for the past 25 years (1991-2016) and assessment of genetic features of "core" neuro-muscular pathologies (Duchenne/Becker Muscular Dystrophy, Slinal Muscular Atrophy, Motor Sensory Hereditary Neuropathy Type IA);

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on the basis of the Institute of Mother and Child, Center of Reproductive Health and Medical Genetics, Laboratory of Medical Genetics, the Republic of Moldova. Conform to the aims proposed were used data of 1556 patients or individuals suspicion of hereditary pathologies of the nervous system. Data collection since 1991 have been made continuously to the present. To address the proposed objectives have been used the following methods: clinical-biochemical, electrophysiological investigations, family history and methods of molecular genetics to determine identification of mutations, i. e., polymerase chain reaction (PCR), multiplex PCR and restriction fragment length polymorphism analysis (RLFP).

Statistical analysis of the data and build the graphs was carried out by applying the language and software R (www.r-project.org). Data on the population of each region represents the statistical data from the National Bureau of Statistics (www.statistica.md). The population of regions, with the exception of Transnistria, presented as for 2011. Names of each regions for the graphs were abbreviated as follows:

AN – Anenii Noi	BL - Balti
BR - Briceni	BS - Basarabeasca
CA - Causeni	CH - Cahul
CL - Calarasi	CM - Cimislia
CN- Cantemir	CR- Criuleni
CS - Chisinau	DB – Dubasari
DD – Donduseni	DR - Drochia
ED - Edinet	FL-Faleşti
FR- Floresti	GL - Glodeni
HC - Hancesti	IL- Ialoveni
LE - Leova	NS - Nisporeni
OC - Ocnița	OR - Orhei
RS - Rascani	RZ - Rezina
SD- Soldanesti	SO- Soroca
SR - Sangerei	ST- Straseni
SV- Stefan-Voda	TL - Telenesti
TR- Taraclia	UG – Gagauz Yeri
UN - Ungheni	TN – Transnistria

Due to the lack of data on the population of the regions in Transnistria they were grouped in a single region – Transnistria (TN):

BD - Bender	TH - Tiraspol
TN1- Crigoriopol	TN2 - Slobozia
TN3 - Camenca	RB - Rabnita

Regions of Administrative Territorial Unit Gagauz Yeri include the following regions:

CT – Comrat, CG - Ceadâr-Lunga, VL – Vulcănești.

The prevalence of diseases has been reported as the number of patients per 100000.

OBTAINED RESULTS

For the first time was carried out continuous monitoring of nervous system disorders. Using clinical and electromyographic mathods of investigations of 645 patients from the Republic of Moldova with hereditary neuromuscular diseases, which were included in genetic registry we are revealed 58% of cases of neuromuscular hereditary diseases. The prevalence of these pathologies has been estimated as 23,5:100000 of population. The age of patients ranged from 3 months to 65 years, more than half were under the age of 25 years. According to the level of degeneration of the neuromuscular system, cases were divided into progressive muscular dystrophy, neurogenic muscular atrophy (amyotrophy) and hereditary neuropathies [1].

Distrofia musculară progresivă s-a înregistrat la 435 pacienți, cu frecvența de 11,7 cazuri la 100000 locuitori. Bolile ereditare neuro-musculare din acest grup reprezintă 46% şi includ pseudohipertrofia X-linkată, afectarea centurii membrelor și mușchilor glenohumerali-faciali. În subgrupul de miodistrofie X-linkată se întâlnește cel mai des la copii pseudohipertrofia, ce progresează la forma Duchenne/Becker (214 familii - 238 bolnavi) cu frecvența 6,11 la 100.000 locuitori. Boala se caracterizează prin progresare continuă cu scăderea activității motorii severe. La toți pacienții s-a depistat o creştere a

concentrațiilor de creatinkinază în sânge, lactat dehidrogenază de 6-20 ori, comparativ cu norma. Studiul EMG a indicat nivelul primar de afectare musculară.

Duchenne muscular dystrophy was revealed in 435 patients, with the prevalene of 11.7 per 100000 population. Hereditary neuromuscular disorders in this group represents 46% and includes X-linked pseudohypertrophy, affecting the muscles of the limbs and shoulder and facial area. In the subgroup of X-linked muscular dystrophy prevailed in children more often revealed pseudohypertrophy which progressing to Duchenne/Becker type of disorder (214 famililes, 238 patients) with the prevalence 6.11 to 100000 of population. The disease is characterized by continuos worsening with severe decreasing of motor activity. In all patients was detected an increasing the level of serum creatine kinase and lactate dehydrogenase 6-20 fold higher than normal vaslue. Electromyographic study (EMG) revealing the primary character of muscular pathology.

Autosomal forms of Limb-girdle Muscular Atrophy are most prevalent in adolescents with autosomal recessive inheritance of Erb muscular dystrophy. The distribution of prevalences in the Republic of Moldova is 4.4 of 100000 population, were revealed 157 patients, aged between 6 and 35 years. In most cases, the disease progressed slowly, 5 women have given birth to healthy babies. The autosomal recessive form of hip-shoulder Leiden-Mobius dystrophy was established in 3 patients. The disease progressed rapidly, and at the age of 7-10 years has lead to immobility and appearances of deformations. Clinical manifestations of the disease is similar to the Duchenne Muscular Dystrophy.

Limb-girdle Muscular Atrophy was esteblished in 21 pacienți. The prevalence of this form was 0,58 of 100000 population.

Spinal muscular atrophy was registered in 137 patients from the 106 families. The prevalence in the population of Moldova was 3.8 cases per 100000 of population. The prevalence of hereditary neuromuscular disease was 15%. In 97.1% of the observations, we can assume the autosomal recessive mode of inheritance, and in 2.9% the autosomal dominant mode (it was confirmed at the molecular level).

Hereditary sensory-motor neuropathies were observed in 260 patients from the 140 families, distribution in Moldova being 7.2 to 100000 of population. Among the hereditary neuromuscular diseases, these pathologies consists 30%. Conform clinical, electrophysiological and genetic characteristics were identified 5 clinical forms of hereditary neuropathies: autosomal dominant CMT type I, autosomal dominant and autosomal recessive CMT type II, type III (Dejerine-Sottas) and X-linked type.

Characterization of identified HDNS types and forms allow to make the analysis of distribution of prevalent neuromuscular pathologies in different regions of the Republic of Moldova over the past 20 years. Evaluation of the number of cases of CMT, SMA and DMD demonstrates the highest incidence for Chisinau municipality – 28, 28 and 51, respectively.

For the period evaluated (lack of data in the register) were not detected cases of DMD, SMA or CMT in regions Basarabeasca, Vulcanesti, and Drochia (Fig. 1).

Analysis of cumulative prevalence distribution in population show that in about 23% of the regions prevail DMD. SMA has been recorded in more than 4.5% of the regions. For 6.8% of regions have not been obtained data. Other districts are characterized by the high frequency of CMT [2]. For the first time has been demonstrated the distribution of neuromuscular pathologies in Republic of Moldova. With average significance, it was shown the association between the number the cases of pathologies and the population of districts (ρ = 0.48). In this regard, epidemiological

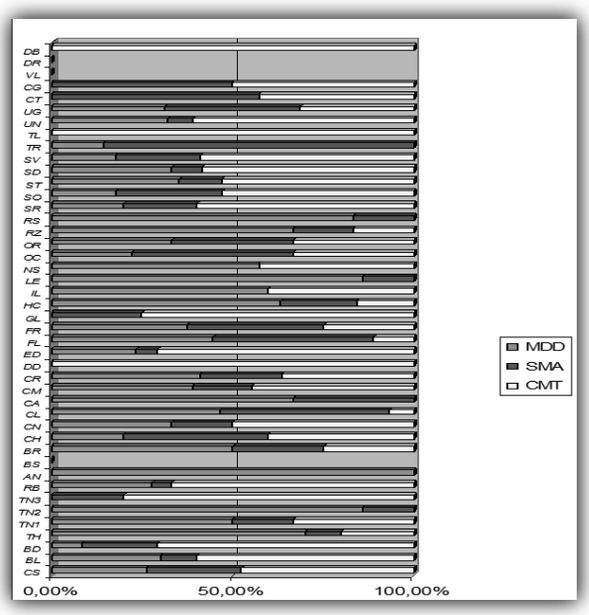


Fig.1. Cumulative distribution of prevalences of MDD, SMA and CMT in the population of Republic of Moldova, in regions.

studies of HDNS in different regions and the creation of the HDNS registry in country are especially relevant for neurological and genetic health services. Register of hereditary diseases of the nervous system, created in 1991, where they were recorded all the data about the cases diagnosed and about families with hereditary pathology enables the use of the information for the purposes of practical medical genetic counseling.

Another objective of the study consisted in studying the incidence of deleţiilor in the dystrophin gene in patients with DMD from the Republic of Moldova and analysis of distributions of deletions in the DMD gene. Duplications and deletions occurs everywhere in the dystrophin gene. However, the deletions are tend to concentrate in two gene regions: in the "hot" region of 5 ' end (exons 2-20) and in central part of the gene (exons 44-55), i. e., in regions that contains from 1 up to a few deleted exons. According to data from world literature, 30% of deletions are located in the proximal part of the gene, and 70% in the distal part of the gene [3][4].

Conform to our data, the percentage of determined deletions in patients with DMD/BMD in Moldova is rather high and is 85% (181 from 213), which corresponds to the data obtained in Europe population, especially those of Italy – 78% (Politano L., 1998), Hungary – 73% (Herczegfalvi A., 1999), Belgium (Leuven) – 81.8% (Dr. Gert Matthijs and Annemie Meertens, 2004), Canada – 73% (Stockley et al., 2006). However, in some populations the frequency of deletions' detection in patients with DMD/BMD in patients from Moldova, e. g., by the data from Argentina there detected only 84 (48%) patients from 174 non-related individuals (Giliberto et al., 2004); in Chile – in 47% of patients with DMD/BMD have been identified extended deletions (P. Rocco et al, 2001); in Korea deletions have been detected in 58.6% cases [5]; in China in 65% of the patients had deletions (Lo et al., 2006); in Australia 58% patients presented deletions (Taylor et al. 2007) [http://www.dmd.nl/]. This is a good indicator in Moldova and there are obvious criteria for the clinical diagnosis and in introduction of advanced search engine of deletions in 32 exons of DMD gene. By mena of cluster analysis of all deleted exons deletaţi in patients were determined the contribution of each exon in the pathological process. The analysis showed what proximal part of the gene is implicated in minority of patients – 2,7%, 2,3%, and 2,6% for exons 3, 6, and 8 of *DMD* gene. The analysis showed the involvement of three central regions of the gene in pathologial process, namely, exons 45, 47, and 48 – 6,11%, 8,55%, and 10,08%, respectively, and other region with exons 50, 51, 52, and 53, with share of 7,02%, 4,27%, 3,97%, and 2,29%, respectively. Thus, in the group of patients with DMD in Moldova, as in previous research, was noted the prevalence of involvement of distal and central parts of DMD gene in the deletional process.

The results of the analysis of deletions in patients from Moldova have been identified the deletions comprises single exon in 81 patients (44.75%), other patients had from two to 45 exons. Patients with deletion of single exon, were divided according to clinical forms as follows: 12 (14.8%) patients with MD Becker and 69 (85.2%) patients with MD Duchenne. First place by prevalence occupying 48 exon (10%), followed by 47 exon (8.5%) and 50 and 45 exons (7.02% and 6.11%, respectively). Analyzing the data concerning deletions depending on the presence or absence of frameshift have been identified in most cases in-frame deletions in 30 (37.0%) of investigated patients, and in 50 patients (61.7%) were revealed out-of frame deletions, and in single case was detected deletion of first exon, in Leiden database, this type of DMD deletion can have effects at the level of transcription (RNA) and translation (protein).

Also it is need to note the presence of rare mutaitions in Moldavian sample:

- Rare extended deletion involvong exon 19 ex01ex19del -> c.-244-?_2380+?del in a 6 years old boy. Analysis of this mutation showed difficulties in prognosis, as the process involves initial part of transcriptional region. Deletion comprising 45 exons (ex01ex45del -> c.-244-?_6614+?del) was diagnosed in 2 individuals, and present difficulties as inviolved the start of the gene (first exon).
- Extended deletion which involved central and distal parts of Dystrophin gene, comprises thirty eight exons (ex03del -> c.94-?_186+?del & ex08ex44del -> c.650-?_6438+?del), and software identified the deletion as not producing frameshift, and determined in 4 years old children with DMD.

In such a way, due to the implementation and modification of existing methods of determination of deletions, widening the range of exons from 13 (Beggs A.) and 17 (Abbs S.) until 23, then 36, we

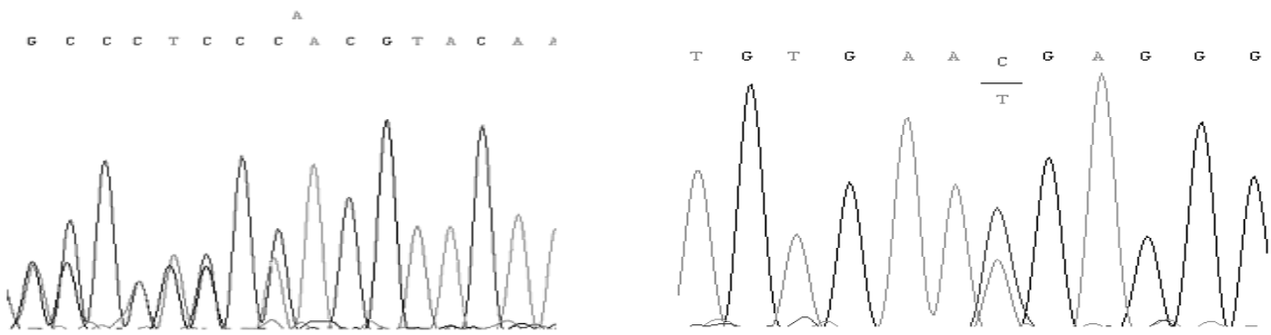


Fig. 2. Detection of mutations (c.550delA (4 exon) and c.1302C>T(10 exon)) by direct sequencing.

are increasing the rate of detection of deletions up to 78.4%, and having the possibility to determine 8 rare mutations and 10 double deletions.

An important direction initiated by our team in the following years (1995-1996) was studying the *SMN1* gene whose mutations lead to one of the most common neuromuscular diseases – spinal muscular atrophy (Verding-Hoffman disease). The first diagnosis of the disease has been realized with the support of the Laboratory of Molecular Genetics, led by A. Poleacov (now Center for molecular genetics, RAMS), Moscow, Russian Federation. In line with scheme of the determination of the genetical nature of disease in a specific familes and keep in mind of the high frequency of deletions of exon 7 and/or exon 8 of *SMN* gene in patients with SMA I-III types, was carried out analysis of mutatios in patients with typical and atypical forms of SMA. It was used a variant of the method for detecting of mutations, developed in the diagnostic laboratory of Center of Molecular Genetics, Moscow, Russia.

Identification of extended deletions using the PCR with RFLP analysis was used in 113 patients, and were determined deletions of exon 7 in 73 of patients (65,42%), deletion of exon 8 in 89 patients (51,4%). Deletion of exon 7 is more prevalent than deletion of exon 8. Deletions of exons 7 and 8 were determined in 62 patients (35,5%).

The possibility to use the direct diagnosis, i. e., searching the deletions in exons 7 and 8 in patients with SMA in Moldova is 85,0%.

Molecular-genetic study was carried out in 106 DNA samples obtained from the patients with HMSN 1A (Charcot-Marie disease) and in its relatives. Were investigated 106 patients from 79 families from Republic of Moldova. Family history in selected data showed in 56% of cases the presence of autosomal dominant pattern of inheritance.

For linkage analysis with autosomal dominant loci kniwn as HMSN were used high polymorphic micro satellite markers linked to locus HMSN 1A 17p11.2-p12 (PMP22).

The incidence of dupliocations in locus 17p11.2-p12 (PMP22) in patients from Moldova constitued 69%, conform different authors, from 34,3% (Spain, Barcelona) up to 85% (Israel). Analysis of markers D17S921, D17S122 and D17S834 in analysed patients shoiwed the following frequencies: 23,88% of duplication for locus D17S921, 32,83% – for locus D17S122 and 24,62% – for locus D17S834. Therefore, in was shown what in the same patient can be determined two mutations in two loci. Conform to the data from European Consortium of Investigation of Charcot-Marie-Tooth disease, *de novo* duplication was noted in 76,5% of patients with HMSN I patients, in which parents have not clinical pr EMG signs of neuropathy.

However, under the current conditions within the Republic of Moldova, some analysis cannot be done and that is why we have organized partnerships with various laboratories abroad, as well as Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, UK; „Genomed", Russia„ Genotek", Russia, and Center of Molecular Genetics in Moscow, Russia etc.

Thus, as an example of such cooperation we can present the case of a patient with ERB's muscular dystrophy, which established a new type of mutation in the gene CAPN3 (c.550delA (4 exon) and c.1302C>T (10 exon) (Figure 2) which was not known at that time [6].

In another case, two mutations have been detected in heterozygous status in exon 10 (c.1331delCinsTCGTACCCAG) which causes the deletion of amino-acid from 444 position of the protein and in exon 13 (c.1696G>A) within *CAPN3* gene, where were not known at that time.

Another patient with signs of motor sensory

neuropathy clinic-sensorială, where we are not be able to determine any mutation from among those most commonly found in the population of the Republic of Moldova, that we analyze in cooperation with „Genomed" laboratory. Using the panel of „Neuro Muscular Diseases" it was determined the exon 11 mutation in the heterozygous state, described earlier in the gene *SH3TC2* (chr5:148406435G>A, rs 80338933), which leads to the appearance of the site of premature termination of translation in codon 954 (p. Arg954Ter, NM_024577.3). This mutation in homozygous or compound heterozygous state along with other mutations has been described in patients with the Charcot-Marie Tooth disease type 4c OMIM:608206.0005). Has been identified mutation c.679C>T in heterozygous state, not described previously in exon 6 of that same gene *SH3TC2* (chr5:148421031G>A, rs532463685), which causes the amino acid substitution at position 227 (pArg227Trp, NM_024577.3). In this regard, in accordance with the examples described, we note that sequencing method allows for an accurate diagnosis.

It should be noted, that the present diagnostic panel for neuro-muscular diseases, which include genes responsible for 341 various hereditary diseases, makes it easier to establish a correct diagnosis, due to the fact that the clinical manifestations of various neuro-muscular pathologies can be remarkably similar.

CONCLUSIONS

Created registry of HDNS contains the data about all the diagnosed cases and families with HDNS, and can later be used in the practice of medical genetics and counseling. Based on the results of the determination the range of diseases it allow to adopt new methods of molecular diagnostics. In this sense, the development in the Republic of Moldova the centralized system of medical assistance and genetics contribute to the improvement of quality of prenatal diagnosis and improving diagnostic service in the country.

New modified set of primers (series 6, with 36 of exons) allowed the broadening the range of DMD gene deletions detected up to 85% and the discovery of 6 variants of the rare mutation, 16 double deletions and 3 new deletions that were missing in the database MDD-LOVD version v2.0 dated of August 5, 2016.

The share of detection of deletions of exon 7 and 8 in *SMN* gene in patients from Moldova with spinal muscular atrophy is 85%.

Family analysis in data selection showed what in 56% of cases the pattern of inheritance in CMT disease is autosomal dominant. The incidence of duplications NSME 1A in patients from the Republic of Moldova is 69%.

Prenatal diagnosis is an importanr strategy and effective measure for prevention of the birth of children with hereditary single-gene diseases in families at risk.

Development in the Republic of Moldova the centralized system for medical assistance and genetics contribute to the improvement of the quality of prenatal diagnosis and improve diagnostic service in the country.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. Ю.Вельтищев, П. Темин ., *Наследственные болезни нервной системы"*. М.Медицина. 1998, 496с.
2. V. SACARA, A. LEVIȚCHI, S. GROPPA, M. DUCA, and V. MOȘIN, "Spectrul nozologic al bolilor ereditare ale sistemului nervos și particularitățile răspândirii patologiilor neuro-musculare în Republica Moldova.," *Bul. Perinatol.*, vol. 3, no. 55, pp. 36–44, 2012.
3. F. Muntoni, P. Gobbi, C. Sewry, T. Sherratt, J. Taylor, S. K. Sandhu, S. Abbs, R. Roberts, S. V Hodgson, and M. Bobrow, "Deletions in the 5' region of dystrophin and resulting phenotypes.," *J. Med. Genet.*, vol. 31, no. 11, pp. 843–847, 1994.
4. F. Muntoni, S. Torelli, and A. Ferlini, "Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes," *Lancet Neurology*. 2003.
5. B. Lee, S. Nam, J. Lee, C. Ki, M. Lee, and J. Lee, "Genetic Analysis of Dystrophin Gene for Affected Male and Female Carriers with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy," *J Korean Med Sci*, vol. 27, pp. 274–280, 2012.
6. V. Sacara and E. Ilina, "Primary calpoinopathy, the new mutation detected in the CAPN3 gene (the case of Moldavian LGND2A patient," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 15, no. 1, p. 184, 2007.

TEMATICĂ/TOPICS

Curs Precongres,
Miercuri 27 Septembrie 2017
Pre-congress Course,
Wednesday, September 27th, 2017:

Psihiatrie Copii şi Adolescenţi, Psihologie-Psihoterapie
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychotherapy

Protocoale terapeutice şi malpraxis în psihiatria pediatrică
Therapeutic protocols and malpractice in pediatric psychiatry

Neurologie şi Recuperare Copii şi Adolescenţi
Child and Adolescent Neurology and Recovery

1. Actualităţi în paraliziile cerebrale
   Actualities in the cerebral paralysis
2. Neurogenetica
   Neurogenetic

Congres
Joi-Sâmbătă 28 - 30 Septembrie 2017
Congress,
Thursday-Saturday, September 28th-30ty, 2017

Psihiatrie Copii şi Adolescenţi, Psihologie-Psihoterapie
Child and Adolescent Psychiatry, Psychology-Psychoterapy

Adicţii şi comorbidităţi
Addictions and comorbidities

Neurologie şi Recuperare Copii şi Adolescenţi
Child and Adolescent Neurology and Recovery

1. Deficitul motor la copil
   Motor deficiency in children

2. Tulburări anxioase
   Anxiety disorders

Accidentul cerebral vascular la copiii de vârstă mică: prezentare de caz clinic

Cerebrovascular accident in young children: case study

Cornelia Calcîi[1], Svetlana Hadjiu[2], Nineli Revenco[3], Nadejda Lupușor[4], Mariana Sprincean[5]

REZUMAT

Scopul: Stabilirea riscului de dezvoltare a epilepsiei prin asocierea unui șir de factori la copiii cu stroke perinatal.
Metode: În incinta secției de Neurologie a Institutului Mamei și Copilului (2010-2016) au fost studiați 80 de copii (1-36 luni) cu stroke perinatal. A fost elucidată interrelația dintre unii factori și dezvoltarea epilepsiei: tabloul clinic al stroke-lui, modificări patologice în cadrul examenului ultrasonografic prenatal, comorbidități perinatale, modificări la EEG chiar de la debut, anamneza eredocolaterală agravată, prezența stării de rău epileptic în tabloul clinic al stroke-lui.
Rezultate: Dintre cei 80 de copii urmăriți pe parcursul a cel puțin 1 an după stroke în circa 51% (41 copii) a fost stabilit diagnosticul de epilepsie, iar în 18 cazuri din 41 epilepsia a fost rezolvată cu întrerupere a administrării remediilor antiepileptice. Rezultatele demonstrează prezența unei corelații puternice dintre ambii factori (perinatali și postnatali) pentru dezvoltarea epilepsiei. Prezența asocierii dintre factorii perinatali (modificări la ultrasonografia prenatală) și a unor factori postnatali (modificări la EEG, prezența stării de rău convulsiv în tabloul clinic al stroke-lui) determină coeficienții de regresie logistică (2.861, 2.909, 3.377) care indică o legătură strânsă dintre acești factori.
Concluzii: Epilepsia este întâlnită frecvent după stroke-ul perinatal. Evidența infarctelor în examenul ultrasonografic prenatal, modificări la EEG chiar de la debut și prezența stării de rău epileptic în tabloul clinic al stroke-lui pot prezice riscul de dezvoltare a epilepsiei în rândul copiilor.
Cuvintele cheie: epilepsie, perinatal, stroke, copil.

ABSTRACT

Objectives: To establish the risk of developing epilepsy by associating a number of factors in children with perinatal stroke.

Methods: 80 children (1-36 months) diagnosed with perinatal stroke were examined in the Department of Neurology of Hospital of Mother and Child Health Care (2010-2016). It was analyzed the interrelation o some factors for development of epilepsy: clinical presentation of stroke, prenatal ultrasound abnormalities, perinatal comorbidities, initial EEG abnormalities, family history of epilepsy, presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke.
Results: Forty-one of the 80 children with at least 1year follow-up data (51%) had epilepsy between 1months– of- age and last follow-up, but in 18 of 41cases epilepsy is resolved and anticonvulsant treatment were discontinued. The results demonstrate the presence of strong combination of both factors (perinatal and postnatal) for developing of epilepsy . Thus, the presence of the combination of perinatal factors (prenatal ultrasound abnormalities) and some postnatal factors (initial EEG abnormalities, presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke) reports a logistic regression coefficients (2.861 , 2.909 , 3.377) which indicates a strong link between these factors.

[1] Medic specialist neurologie pediatrică, Asist. Univ. USMF „Nicolae Testemițanu", șef secție Neurologie vârstă fragedă Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
[2] Medic specialist neurologie pediatrică, doctor habilitat în științe medicale, Conf. Univ. USMF „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[3] Medic specialist pediatru, doctor habilitat în științe medicale, Prof. Univ. USMF „Nicolae Testemițanu", vicedirector IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova
[4] Medic specialist pediatru, doctorand, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[5] Genetician, doctor în științe, Conf. Univ. USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
Adresa de corespondență :
Cornelia Calcîi, e-mail : corneliacalcii@yahoo.com

[1] Pediatric Neurology MD, PhD, assistant professor, State Medical and Pharmacy University «Nicolae Testemitanu», head of the Neurology, Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova
[2] Pediatric Neurology MD, PhD, associate professor, State Medical and Pharmacy University «Nicolae Testemitanu», Chisinau, Republic of Moldova
[3] Pediatry MD, PhD, professor, State Medical and Pharmacy University «Nicolae Testemitanu», Director of Hospital of Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova
[4] Pediatry MD, pediatric neurology fellow, State Medical and Pharmacy University «Nicolae Testemitanu», Chisinau, Republic of Moldova
[5] Genetic MD, PhD, State Medical and Pharmacy University «Nicolae Testemitanu», Chisinau, Republic of Moldova
Coresponding Adress:
Cornelia Calcii, e-mail: corneliacalcii@yahoo.com

Conclusions: Epilepsy is frequent after perinatal stroke. Evidence of infarction on prenatal ultrasound, initial EEG abnormalities and presence of status epilepticus in clinical manifestation of stroke can predict developing of epilepsy in children.

Keywords: epilepsy, stroke, perinatal, child.

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o patologie, care se întâlnește la copii cu o incidență anuală de 2-13 la 100.000. La nivel mondial AVC reprezintă una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate printre populația de toate vârstele. Ar fi una dintre cele 10 cauze de mortalitate în rândul copiilor cu vîrstele de la 5 la 18 ani [1].

Accidentele vasculare cerebrale pediatrice au o incidență mult mai mare decât se credea anterior. Factorii de risc și etiologici se modifică odată cu vârsta copilului, dar cei mai importanți sunt: patologiile cardiace congenitale, malformațiile vasculare cerebrale și anemiile falciforme [2]. În circa ¾ cazuri factorii etiologici ai AVC-urilor pot fi identificați. Doar în 25% etiologia acestora nu este cunoscută. În ultimul timp datorită creșterii numărului copiilor cu obezitate patologiilor asociate acesteia, ca: hipertensiunea arterială, diabetul, hiperlipidemia se remarcă creșterea frecvenței AVC-urilor în rândul copiilor de vârstă mică [3]. Supraviețuitorii dezvoltă deseori patologii cronice care includ afectări motorii și cognitive, tulburări de limbaj și epilepsie. Posibilitățile imagistice contemporane dau posibilitatea depistării precoce a factorilor de risc pentru AVC-uri repetate și stabilesc etiologia acestora [4].

Tabloul clinic al accidentelor vasculare la copii are anumite particularități. La nou-născuți acesta este dominat de accese convulsive focale întâlnite, de obicei, la un singur membru. Accesele convulsive sunt remarcate în multe patologii acute ale SNC, dar circa 10% din nou-născuții cu convulsii sunt cu accidente vasculare cerebrale. La adulți accesele convulsive nu sunt atât de specifice în prezentarea clinică a cazurilor de AVC [5].

Prevenția primară a AVC-urilor constă în supravegherea mai detaliată a copiilor la care sunt cunoscuți factorii de risc: patologii cardiace, anemii falciforme. Deseori, AVC–ul prezintă prima manifestare clinică a patologiei subiacente.

Patologia cardiacă (congenitală și dobândită) este un factor etiologic al AVC-urilor care se întâlnește în circa 1/3 cazuri. Incidența patologiilor protrombotice la copii este mai mare ca la adulți (13% vs 4%). Dintre cele mai cunoscute sunt nominalizate: deficiențele proteinei C, proteinei S, antitrombinei III, plasminogenului, homocistinuria, prezența anticorpilor antifosfolipidici, factorului V leiden, mutațiile protrombinei G 20210A. Spre deosebire de adulți, la care accidentele vasculare din cadrul trombofiliei sunt de origine venoasă, la copii sunt întâlnite atât cele arteriale, cât și cele venoase [6].

Anemia falciformă este o cauză des întâlnită în rândul copiilor cu AVC. Copiii cu vârsta mai mică de 15 ani tind să dezvolte accidente vasculare mult mai des în cadrul anemiilor falciforme în comparație cu adulții, în special al evenimentelor hemoragice.

Examinarea prin Doppler transcranial determină o velocitate înaltă (mai mare de 200 cm/s), care sugerează o stenoză și ar fi un factor predictiv pentru dezvoltarea AVC-urilor, fiind necesară administrarea transfuziilor profilactice pentru reducerea hemoglobinei S [7]. Acești copii ar prezenta un risc pentru dezvoltarea arteriopatiilor, cum ar fi maladia moyamoya.

Arteriopatiile de asemenea reprezintă niște factori de risc importanți. Vasculitele vaselor intracerebrale secundare meningitelor, colagenozele (lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, maladia Behcet), abuzul de droguri, cum ar fi amfetaminele și cocaina, vasculitele dobândite (poliarteriita nodoasă, arteriita Wegner), pot fi cauza ocluziilor vasculare, care pot genera un ictus [8].

Infarctizarea ischemică datorită arteriopatiilor focale postvaricelă și herpes zoster oftalmic sunt o cauză specifică în populația pediatrică. De asemenea o cauză specifică ar fi și disecția traumatică a arterelor intracerebrale, având ca consecință embolizarea cu dezvoltarea ulterioară a ischemiei cerebrale.

Boala Moyamoya este o vasculopatie cronică noninflamatorie a vaselor cerebrale și cervicale cu dezvoltarea stenozării și ocluziei arterei carotide interne, fiind asociată frecvent cu maladia Down, neurofibromatoza tip I și anemia falciformă. Atât la copii, cât și la adulți există o serie de patologii care pot mima stroke-ul. De aceea stabilirea corectă a diagnosticului necesită efectuarea IRM cerebrală, care este standardul de aur în diagnosticarea maladiei. În studiile de cohortă a fost determinat că în 21% cazuri se întâlnesc o serie de patologii care determină un tablou clinic similar AVC-lor. Printre acestea se enumeră:

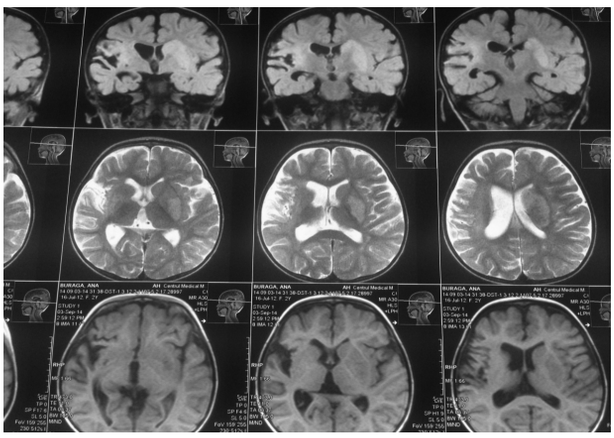


Fig. 1. AVC tip ischemic în bazinul arterei cerebri media pe stânga

migrenele complicate, hipotoniile psihogene, encefalomielita diseminată, paraliziile postictale, cerebelitele acute și abcesele intracrebrale.

În contextul celor expuse, cazul clinic prezentat mai jos a necesitat o serie de investigații neuroimagistice și de laborator pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea etiologiei AVC- urilor repetate (în total 4) la o fetiță de 2 ani și 6 luni, care a fost spitalizată de nenumărate ori pe parcursul anilor 2015-2016 în secția de Neurologie a Institutului Mamei și Copilului.

CAZ CLINIC

Copilul (fetiță) a fost spitalizat pentru prima dată în incinta Institutului Mamei și a Copilului (aprilie 2015), la vârsta de 1,8 ani cu următoarele acuze: accese convulsive focale cu durata de 1-2 minute, febră 39.5^{o}C și hemipareză pe jumătatea stângă a corpului. Copilul este născut de la I sarcina, I naștere, la termenul de 39 săptămâni, cu masa 3200 gr, scorul Apgar 8/9 puncte. Sarcina a decurs fără particularități. La internare a fost suspectat diagnosticul: „encefalită acută". A fost efectuată CT cerebrală, care a determinat două zone hipodense cu localizare în regiunea temporo-parietală pe dreapta, sugestive pentru proces inflamator. Examenul prin puncția lombară n-a determinat modificări patologice. După tratament, copilul a fost externat la domiciliu. Deoarece persista o monopareză ușoară superioară pe stânga, fetița se internează repetat peste 2 luni pentru reabilitare medicală.

În septembrie 2015 copilul dezvoltă status epilepticus cu limitarea mișcărilor în hemicorpul drept. La acel moment se suspectează prezența unui AVC și copilul este supus investigațiilor pentru determinarea etiologiei bolii. Pe lângă investigațiile de laborator (analize generale de sânge și urină, testele de coagulabilitate, examenul pentru anemia falciformă, anticorpii antifosfolipidici și antinucleari), care s-au dovedit a fi în limitele normale, sunt efectuate o serie largă de alte examinări. S-a efectuat Eco-cardiografia prin care se determină dilatări ale cavităților AS și AD (pe lung) cu funcția de pompă a miocardului VS în normă, insuficiență mitrală de gradul II, insuficiență tricuspidă gradul I-II, insuficiența valvei pulmonare gradul I și o hipertensiune pulmonară moderată (39 mm Hg).

RMN cerebral confirmă diagnosticul de ischemie cerebrală, determinând tabloul caracteristic pentru AVC tip ischemic în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga și modificări atrofico-chistico-gliotice, probabil postischemice sau postinflamatorii în lobii fronto-temporali pe dreapta (fig. 1, 2).

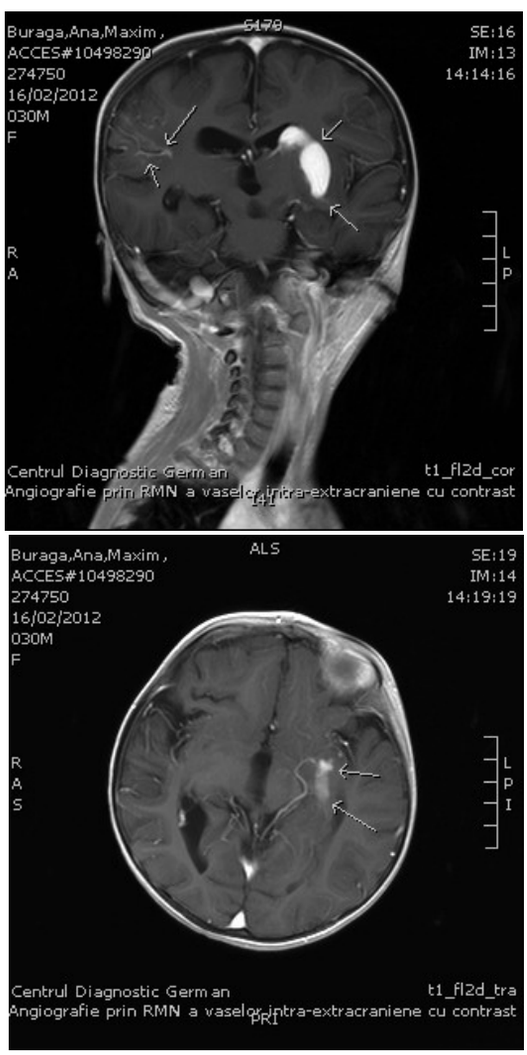


Fig. 2. RMN angio: arie patologică în proiecția nucleilor bazali pe stânga cu component hemoragic (capul nucleului caudal și nucleului lentiform asociat cu conglomerat de structuri vasculare ramificate în porțiunea inferioară, de origine ischemică acută cu component hemoragic).

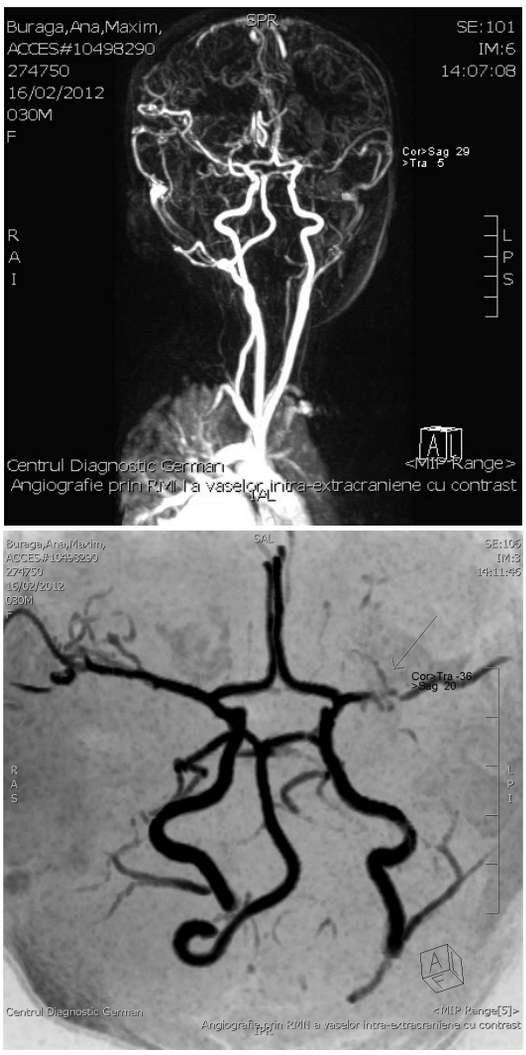


Fig. 3. Stenoză segmentală în segmentul M1 pe stânga a MCA cu hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stânga și contrastare neuniformă a arterelor cerebrale posterioare bilateral.

De asemenea examenul neuroimagistic a confirmat prezența unei arii difuze de encefalomalacie la nivelul lobului temporo-parietal drept asociat cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente (fig. 3).

Copilul a fost consultat de specialistul genetician, care a presupus dereglarea metabolismului mitocondrial în cadrul sindromului MELAS (probabil). Acest diagnostic s-a presupus, deoarece la fetiță a fost determinată o patologie combinată compusă atât din afectarea vaselor cerebrale, cât și din patologia cardiacă. Sindromul MELAS n-a putut fi confirmat din cauza lipsei posibilităților de examinare la noi în țară.

Specialistul cardiolog a presupus prezența la copil a unei cardiopatii ereditare (în cadrul maladiilor metabolice ereditare, boli mitocondriale) sau congenitale cu comunicare patologică interatrială sau arterio-venoasă, care precipitau tabloul clinic de

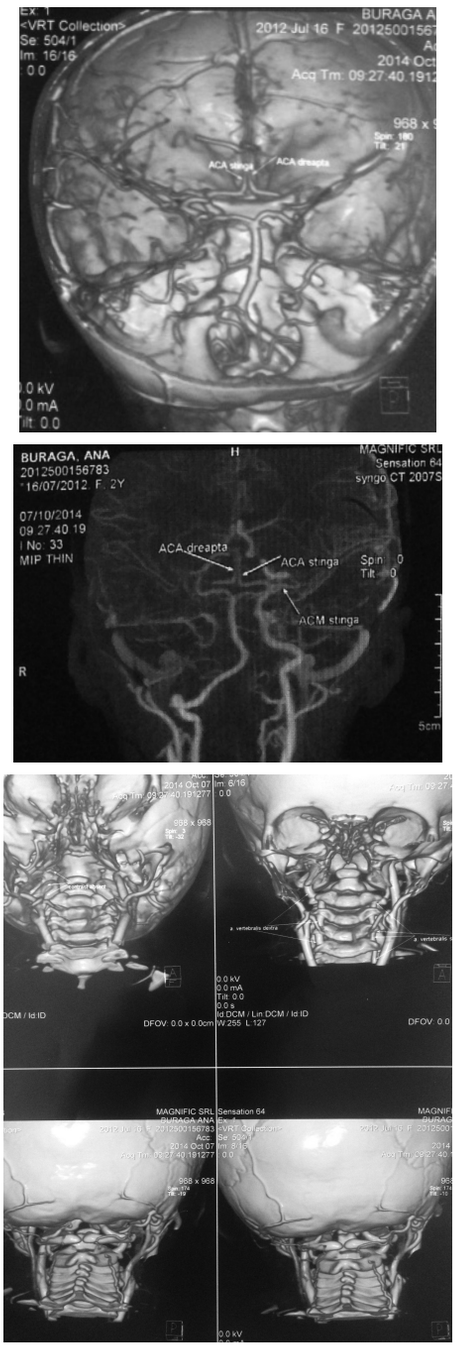


Fig. 4. Angiografie cerebrală (contrastare parțială a arterei cerebrale anterioare și lipsa contrastului în teritoriul arterei cerebrale medii pe dreapta cu hipoplazia artrei vertebrale pe stânga (segmentul intracerebral)

hipertensiune portală (HTP). În luna septembrie 2015 copilul a suportat cel de-al III-lea AVC, care s-a manifestat clinic printr-o tetrapareză spastică și asociată cu afazie motorie. Fetița a fost examinată prin efectuarea angiografiei convenționale care a confirmat o contrastare parțială a arterei cerebrale anterioare și lipsa contrastului în teritoriul arterei cerebrale medii pe dreapta cu hipoplazia artrei vertebrale pe stânga (segmentul intracerebral) (fig. 4).

A fost efectuată ECO-cardiografia, care a determinat prezența unei pericardite cronice constrictive (pericardul îngroșat, mai pronunțat de-a lungul peretelui ventriculului stâng (VS), cu semne de calcificări focale) și sugerându-se prezența unei cardiomiopatii restrictive. Dimensiunile VS și ventriculului drept (VD) erau normale, fără semne de disfuncție diastolică restrictivă. Atriile erau dilatate și s-a determinat dilatarea sinusului coronarian (venă cavă superioară persistentă). Examenul prin Doppler tisular – diminuare a velocității miocardice. Vena cavă inferioară – dilatată: 13 mm. HTP severă (55 mm Hg).

Pentru confirmarea patologiei cardiace a fost efectuată coronografia cu ventriculografie prin RMN, care a confirmat dilatarea pronunțată a AS și moderată a AD, dilatarea pronunțată a AS cu prezența unui tromb de dimensiunile 21x9x10 mm în auriculul AS (fig. 5).

Astfel, bazându-ne pe datele obținute prin intermediul examinărilor efectuate, am reușit să confirmăm diagnosticul: „Cardiomiopatie restrictivă cu asocierea unei disfuncții diastolice a VD cu suprasolicitare atrială stângă". S-a administrat Sintrom 0,5 mg/zi și terapie digital-diuretică.

Ultimul accident cerebral suportat de copil a fost remarcat în luna februarie 2016, când copilul a dezvoltat un status convulsiv și a fost internat în secția de reanimare și terapie intensivă a IMC. La examenul prin CT cerebrală a fost stabilit un infarct subacut în bazinul arterei cerebrale anterioare pe stânga.

Copilul este consultat repetat de medicul genetician care exclude trombofilia ereditară prin efectuarea unui set de investigații specific. Sunt analizate rezultatele spectrului de aminoacizi în urină. Se constată hiperaminoacidurie generalizată. Date care nu sunt în corelare cu spectrul aminoacizilor din sânge. Prezența hiperaminoaciduriei a fost sugestivă în contextul manifestărilor clinice în cadrul dereglărilor congenitale de glicozilare.

Luând în considerație faptul că starea copilului rămâne foarte gravă, fără dinamică pozitivă, nerăspunzând la tratamentul efectuat, se menține afectarea multisistemică, incluzând SNC, muscular, cardiovascular, totodată și rezultatele aminoacizilor sugestive pentru hiperaminoacidurie generalizată cu semne de hipoxie tisulară, datele RMN cerebrală

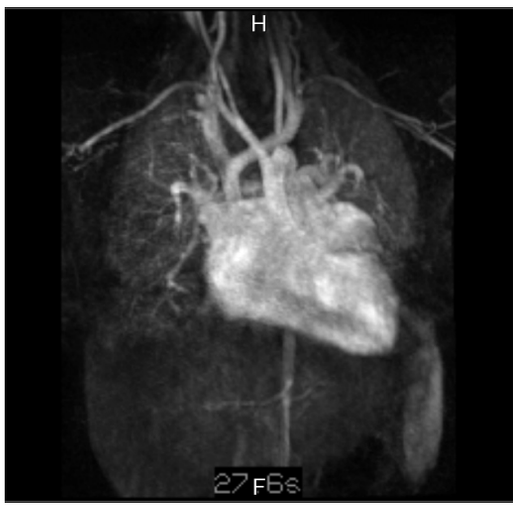


Fig. 5. Coronografie cu ventriculografie prin RMN (dilatarea pronunțată a AS și moderată a AD, dilatarea pronunțată a AS cu prezența unui tromb de dimensiunile 21x9x10 mm în auriculul AS)

cu prezența de zone ischemice multiple, presupunem prezența la copil a unei encefalopatii mitocondriale care ar susține diagnosticul de sindrom MELAS (probabil) cu afectare multisistemică.

Bazându-ne pe toate cele expuse mai sus, am stabilit la copil următorul diagnostic final: *„Accidente vasculare ischemice repetate pe fondul de cardiomiopatie restrictivă. Malformații congenitale multiple cerebrovasculare (hipoplazia arterei vertebrale pe stânga, arterei comunicante posterioare). Tetraplegie spastică cu accent pe dreapta. Deficit motor și cognitiv sever. MCC. Foramen ovale patent (FOP) 4 mm. Tromb în cavitatea AS diagnosticat imagistic (05.01.15). Insuficiență cardiacă clasa funcționala II NYHA. Bronhopneumonie bilaterală. Anemie gradul II. Posibil Maladie mitocondrială: sindrom MELAS cu afectare multisistemică (SNC, SCV, muscular).*

CONCLUZII

1. Semnele și simptomele din tabloul clinic al AVC-urilor la copii sunt fruste, de aceea diagnosticul de ischemie cerebrală poate fi întârziat.

2. Rolul primordial în determinarea factorilor etiologici și de risc îl joacă istoricul bolii și examenul clinic.

3. Examenul prin imagistică cerebrală ar fi standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului, alte teste fiind necesare doar în dependență de manifestările clinice.

*
* *

INTRODUCTION

Stroke is pathology, which occurs in children with an annual incidence of 2-13 cases per 100,000. Worldwide, stroke is one of the main causes of morbidity and mortality among the population of all ages. It would be one of the 10 causes of mortality among children aged 5 to 18 years [1].

Pediatric strokes have a much higher incidence than previously thought. Risk and etiological factors change with child's age, but the most important are: congenital heart disease, cerebral malformations and sickle anemia [2]. In about ¾ cases, the etiological factors of stroke can be identified. Only 25% of their etiology is unknown. Lately, due to the increase in the number of children with obesity and associated pathologies: high blood pressure, diabetes, hyperlipidemia, there is an increase in the frequency of stroke among young children [3]. Survivors often develop chronic pathologies including motor and cognitive impairments, language disorders and epilepsy. Contemporary investigation give the possibility of early detection of risk factors for repeated strokes and establish their etiology [4].

The clinical picture of stroke in children has certain peculiarities. In neonates, it is dominated by focal seizures in a single limb. Seizures are noted in many acute CNS pathologies, but about 10% of newborns with seizures are with strokes. In adults, convulsions are not so specific in the clinical presentation of stroke cases [5].

The primary prevention of stroke is the more detailed supervision of children at whom risk factors are known: cardiac pathologies, anemia. Notwithstanding this, stroke often is the first clinical manifestation of the underlying pathology.

Heart disease (congenital and acquired) is an etiological factor of stroke that occurs in about 1/3 cases. The incidence of thrombotic disorders in children is higher than in adults (13% vs. 4%). Among the most well-known are: protein C deficiencies, protein S, antithrombin III, plasminogen, homocistinuria, antiphospholipid antibodies, factor V leiden, prothrombin mutations G20210A. Comparing with adults, where stroke in the thrombophilia are of venous origin, children have both arterial and venous ones [6].

Sickle anemia is a common cause among children with stroke. Children aged less than 15 years tend to develop stroke more often in the sickle anemia than adults, especially in bleeding events.

Transcranial Doppler screening determines a high velocity (greater than 200 cm/s) that suggests a stenosis and would be a predictive factor for the development of stroke, requiring prophylactic transfusions to reduce hemoglobin S [7]. These children would present a risk for the development of arteriopathies such as moyamoya disease.

Arteriopathies are also important risk factors. Vasculitis of intracerebral vessels, colagenosis (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Behcet's disease), drug abuse such as amphetamines and cocaine, acquired vasculitis (nodular polyarteritis, Wegner arteritis) can cause vascular occlusions that can lead to a stroke [8].

Ischemic events due to focal post-herpetic arteriopathy and ophthalmic herpes zoster is a specific cause in the pediatric population. Also a specific cause would be the traumatic dissection of intracerebral arteries, resulting in embolization with the subsequent development of cerebral ischemia.

Moyamoya is a noninflammatory chronic vascular disease of cerebral and cervical vessels with the development of internal carotid artery stenosis and occlusion, being commonly associated with Down's disease, type I neurofibromatosis and sickle cell anemia. Both in children and adults there are a number of pathologies that can mimic the stroke. Therefore, correct diagnosis requires MRI, which is the gold standard in the diagnosis of the disease. In cohort studies, it was determined that in 21% of cases there are a number of pathologies that determine a clinical picture similar to stroke. These include: complicated migraines, psychogenic hypotonia, disseminated encephalomyelitis, postictal paralysis, acute cerebellitis and intracerebral abscess [9].

In the context of the above, the case presented below required a series of neuroimaging and laboratory investigations to confirm the diagnosis and establish the etiology of recurrent stroke (a total of 4) in a 2 years and 6-month-old girl who was hospitalized many times during the years 2015-2016

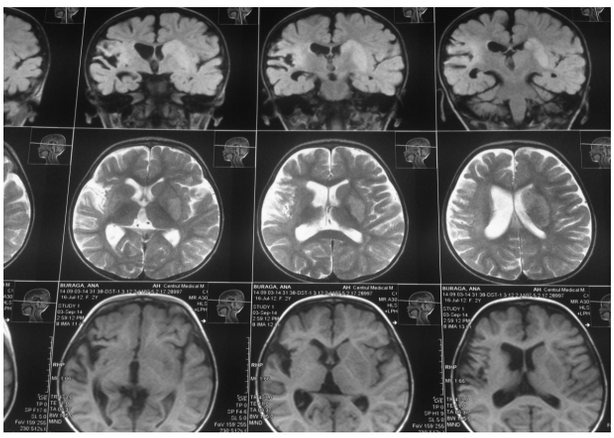


Fig. 1. Ischemic stroke in the left middle cerebral artery basin

in the Department of Neurology of the Mother and Child Healt Care Hospital.

CASE PRESENTATION

The child (girl) was hospitalized for the first time in our hospital in April 2015 at 1.8 age old with focal seizures of 1-2 minutes duration, fever 39.5°C and a left side hemiparesis of the body. The diagnosis of acute encephalitis is suspected. Cerebral CT is performed, where two hypodense zones are found in the right temporo-parietal region suggestive to the inflammatory process. Lumbar puncture does not sugest pathological changes. After treatment, the baby is discharged at home. A slight upper monoparis remains on the left side and the baby is repeatedly hospitalized afterv 2 months for medical rehabilitation.

In September 2015 the child develops a status epilepticus with the limitation of movements in the right side of body. Then a stroke is suspected and the child was investigated to determine the etiology of stroke. In addition to laboratory investigations (general blood and urine tests, tests for coagulation, examinations for sickle cell anemia, antiphospholipid antibodies and antinuclear antibodies) that have been found normal, a whole series of other examinations are performed. Echocardiography showed dilated LA and RA cavities with LV normal myocardial pump function, mitral insufficiency gr. II, tricuspid insufficiency gr. I-II, mild pulmonary valve failure and moderate pulmonary hypertension (39 mm Hg).

Cerebral MRI confirms the brain's cerebral ischemia determining the pattern of ischemic stroke in the middle cerebral artery on the left, and posible post-inflammatory atrophic changes in the fronto-temporal lobes on the right (fig 1,2).

Fig. 2. Angio-MRI: pathological area in the projection of left basal nuclei with haemorrhagic component (caudal nucleus head and lentiform nucleus associated with a conglomerate of vascular structures branched in the inferior portion of acute ischemic origin with haemorrhagic component).

Also, the neuroimaging examination confirmed a diffuse area of encefalomalacia in the temporo-parietal lobe associated with multiple vascular ramifications (fig. 3).

The child was consulted by the genetic specialist, who suggest the mitochondrial metabolism disorder in the MELAS syndrome (probably). It was presumed a combined pathology of the cerebral vessels and the cardiac pathology. MELAS syndrome could not be confirmed.

Consultation of the cardiologist has confirm the presence of a hereditary cardiac disease (within hereditary metabolic diseases, mitochondrial diseases) or congenital with interatrial or arterio-venous pathological communication that maintain the clinical picture.

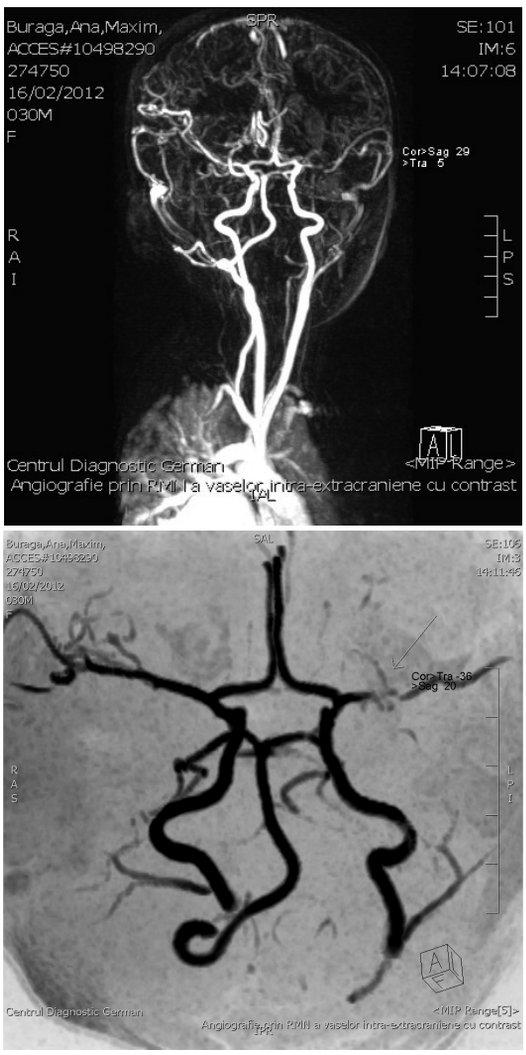


Fig. 3. Segmental stenosis in the left M1 segment of the MCA with diffused hypoplasia of the left vertebral artery and nonuniform contrast of rear bilateral cerebral arteries.

In September 2015, the child suffer the third stroke that had a clinical manifestation of a spastic tetraplegia in association with motor aphasia. The girl was examined by performing conventional angiography showing partial contrasting of the anterior cerebral artery and lack of contrast in the middle right brain artery with left vertebral artery hypoplasia (intracerebral segment) (fig. 4).

The child was examined by ECO-cardiography, which determined the presence of a chronic constrictive pericarditis (thickened pericardium, more pronounced along the LV with signs of focal calcifications), and the idea of a restrictive cardiomyopathy was suggested. The LV and RD were normal, with no signs of restrictive diastolic dysfunction. The atria has been dilated and coronary sinus dilation (persistent superior cava vein) has been

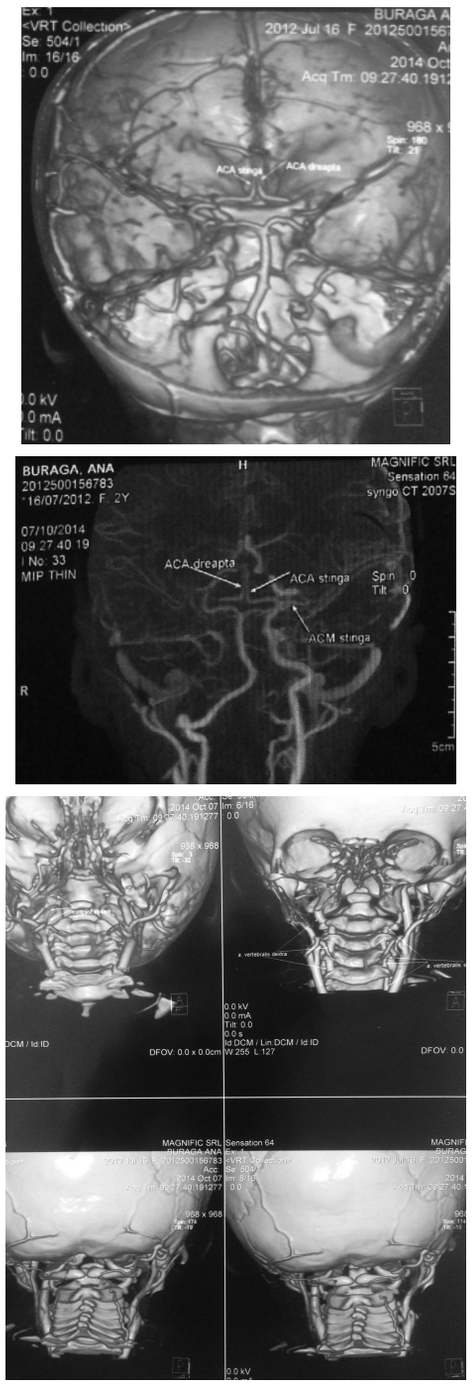


Fig. 4. Cerebral angiography (partial contrasting of the anterior cerebral artery and lack of contrast in the middle cerebral artery territory of the on the right with left vertebral artery hypoplasia (intracerebral segment)

found. In the tissue Doppler examination, myocardial velocities were diminished. The lower cava vein was dilated: 13 mm. Severe HTP (55 mm Hg).

In order to confirm the cardiac pathology, MRI ventricular coronography was performed, confirming the pronounced dilation of LA and moderate RA, the pronounced dilation of LA with the presence of a 21x9x10 mm thrombus in LA (fig. 5).

Thus, based on the data obtained from the examinations we were able to confirm the diagnosis of restrictive cardiomyopathy with the association of a diastolic dysfunction of RV with left atrial overload. The child receives Sintrom 0.5 mg / day and digital-diuretic therapy. The last stroke was noted in February 2016, when the child develops a convulsive status and was hospitalized in intensive care unit. In the cerebral CT examination, a subacute infarction in the left anterior cerebral artery area is established. The child is consulted repeatedly by the genetist who excludes hereditary thrombosis by performing a set of specific investigations and analyzes: the results of the spectrum of amino acids in urine (generalized hyperaminoaciduria) are not correlated with the amino acid spectrum in the blood. The presence of hyperaminoaciduria was suggestive in the context of clinical manifestations of congenital glycosylation disturbances.

Considering that the condition of the child remains very serious, with multisystemic impairment, including CNS, muscular, cardiovascular sistem, amino acid residues suggestive of generalized hyperaminoaciduria with signs of tissue hypoxia, brain MRI data for multiple ischemic areas, In the child a mitochondrial encephalopathy was suggested that would support the diagnosis of MELAS syndrome (possibly) with multisystemic impairment.

Based on all of the above, we have established a final diagnosis of:

Repeated ischemic stroke in restrictive cardiomyopathy. Multiple cerebrovascular congenital malformations (left vertebral and posterior communication artery hypoplasia,). Spastic tetraplegia with right focus. Severe motor and cognitive deficits. Congenital heart defect.. ASD 4 mm. Thrombus in cavity of LA. Heart failure cl. NYHA II. Bilateral pneumoniae. Anemia gr.II.

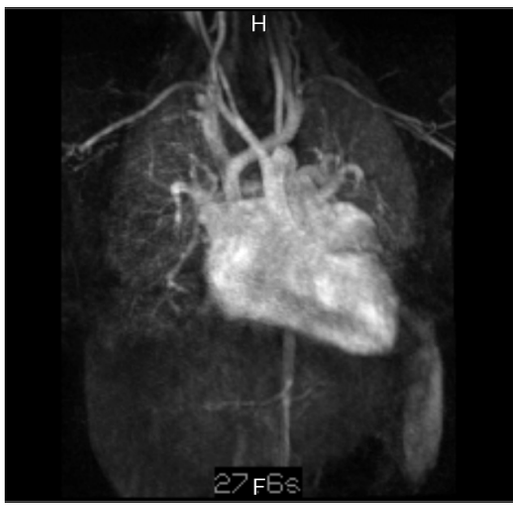


Fig. 5. Coronarography with ventriculography through NMR (pronounced dilation of AS and moderate of AD, pronounced dilation of AS with the presence of a thrombus of 21x9x10 mm in the AS auricula)

Possible mitochondrial disease: MELAS syndrome with multisystemic damage (CNS, heart, muscle).

CONCLUSION

1. Signs and symptoms in clinical picture of stroke in children are nonspecific, so the diagnosis of cerebral ischemia may be delayed.

2. The primary role in the establishment of etiological and risk factors are the history of the disease and the clinical examination.

3. MRI would be the gold standard for diagnosis and other tests are required depending on clinical manifestations.

BIBLIOGRAFIE/ BIBLIOGRAPHY:

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. In: Stroke 2013; 44:870.
2. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. In: Stroke 2015; 46:880.
3. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. In: Circulation 2006; 114:2170.
4. Elbers J, Wainwright MS, Amlie-Lefond C. The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. In: J Pediatr 2015; 167:19.
5. Goldenberg NA, Jenkins S, Jack J, et al. Arteriopathy, D-dimer, and risk of poor neurologic outcome in childhood-onset arterial ischemic stroke. In: J Pediatr 2013; 162:1041.
6. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. In: Pediatr Neurol 2017; 69:58.
7. Kirton A, Wong JH, Mah J, et al. Successful endovascular therapy for acute basilar thrombosis in an adolescent. In: Pediatrics 2003; 112:e248.
8. Keidan I, Shahar E, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates. In:Acta Paediatr 1994; 83:762.

9. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, et al. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. In: Stroke 2016; 47:53.
10. Alshekhlee A, Geller T, Mehta S, et al. Thrombolysis for children with acute ischemic stroke: a perspective from the kids' inpatient database. In:Pediatr Neurol 2013; 49:313.
11. Arnold M, Steinlin M, Baumann A, et al. Thrombolysis in childhood stroke: report of 2 cases and review of the literature. In: Stroke 2009; 40:801.
12. Bernard TJ, Friedman NR, Stence NV, et al. Preparing for a "Pediatric Stroke Alert". In: Pediatr Neurol 2016; 56:18.
13. Bernard TJ, Rivkin MJ, Scholz K, et al. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial.In: Stroke 2014; 45:2018.
14. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. In: Neurology 2001; 57:157.
15. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. In: Stroke 2016; 47:581.
16. deVeber G, Chan A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for ischemic stroke in children: an unanswered question. In: Stroke 2002; 33:1947.
17. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. In: J Child Neurol 2000; 15:316.
18. Fox CK, Glass HC, Sidney S, et al. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. In: Ann Neurol 2013; 74:249.
19. Ganesan V, Ng V, Chong WK, et al. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. In: Arch Dis Child 1999; 81:295.
20. Goeggel Simonetti B, Cavelti A, Arnold M, et al. Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults. In: Neurology 2015; 84:1941.
21. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. In: Lancet Neurol 2009; 8:1120.
22. Greenham M, Gordon A, Anderson V, Mackay MT. Outcome in Childhood Stroke. In: Stroke 2016; 47:1159.
23. Grelli KN, Gindville MC, Walker CH, Jordan LC. Association of Blood Pressure, Blood Glucose, and Temperature With Neurological Outcome After Childhood Stroke. In: JAMA Neurol 2016; 73:829.
24. Janmaat M, Gravendeel JP, Uyttenboogaart M, et al. Local intra-arterial thrombolysis in a 4-year-old male with vertebrobasilar artery thrombosis. In: Dev Med Child Neurol 2009; 51:155.
25. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology 2000; 54:371.
26. Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. Neurology 2002; 59:26.
27. Lo W, Gordon A, Hajek C, et al. Social competence following neonatal and childhood stroke. In: Int J Stroke 2014; 9:1037.
28. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Diagnostic delays in paediatric stroke. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:917.
29. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Outcome and recurrence one year after paediatric arterial ischaemic stroke in a population-based cohort. In: Ann Neurol 2016.
30. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. In: Stroke 1999; 30:2320.
31. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e737S.
32. Nasr DM, Biller J, Rabinstein AA. Use and in-hospital outcomes of recombinant tissue plasminogen activator in pediatric arterial ischemic stroke patients. In: Pediatr Neurol 2014; 51:624.
33. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. In: Stroke 2008; 39:2644.
34. Schechter T, Kirton A, Laughlin S, et al. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke. In: Blood 2012; 119:949.
35. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, et al. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. In: Pediatrics 2006; 118:704.
36. Smith SE, Kirkham FJ, Deveber G, et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in children. In: Dev Med Child Neurol 2011; 53:29.
37. Smith SE, Vargas G, Cucchiara AJ, et al. Hemiparesis and epilepsy are associated with worse reported health status following unilateral stroke in children. In: Pediatr Neurol 2015; 52:428.
38. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. In: Lancet 2002; 360:1540.
39. Thirumalai SS, Shubin RA. Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. In: J Child Neurol 2000; 15:558.
40. Wilson JL, Eriksson CO, Williams CN. Endovascular Therapy in Pediatric Stroke: Utilization, Patient Characteristics, and Outcomes. In: Pediatr Neurol 2017; 69:87.

Managementul pacientului cu Complexul Sclerozei Tuberoase, cu debut din perioada intrauterină

Tuberous Sclerosis Complex with in utero onset – Patient management

Gabriela Adriana Vișa[1] , Viorela Cotârlă[1], Maria Cristina Dospinescu[2], Gabriela Ariadna Gavrilă[3]

REZUMAT

Complexul sclerozei tuberoase reprezintă o tulburare multisistemică rară, cu transmitere autozomal dominantă, care este caracterizată de apariția unor formațiuni tumorale situate cel mai frecvent la nivel cerebral, cutanat dar se pot asocia și la nivel renal, cardiac, ocular.

Diagnosticul precoce poate fi dificil deoarece leziunile cerebrale și cele cutanate pot fi vizibile la vârstă mai mare a copilului.

Prezentăm evoluția unui pacient la care s-a ridicat suspiciunea Complexul Sclerozei Tuberoase din perioada intrauterină (săptămâna 36) când s-a evidențiat prezența unor formațiuni intracardiace.

Diagnosticul a fost confirmat în primele 4 luni de viață cu ajutorul unei echipe multidisciplinare, care a monitorizat copilul de la naștere.

Cuvintele cheie: complexul sclerozei tuberoase, perioada intrauterină.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex is a rare multisystemic disorder with autosomal dominant transmission which is characterized by the occurrence of some tumors most frequently found in the brain, skin but which can also emerge in the kidneys, hearts and eyes.

Early diagnosis can be difficult because brain and skin lesions may be visible in a child at an older age.

This is a presentation of the evolution of a patient with suspected tuberous sclerosis complex from the intrauterine period (week 36) when some cardiac formations were identified.

The diagnosis was confirmed in the first 4 months of life with the help of a multidisciplinary team that monitored the child from birth.

Keywords: tuberous sclerosis complex, in utero.

INTRODUCERE

Manifestări neurologice ale TSC (tuberous sclerosis complex)

Complexul sclerozei tuberoase reprezintă o tulburare multisistemică rară, cu transmitere autozomal dominantă, exprimare variabilă și expresie completă. Complexul sclerozei tuberoase este caracterizat de apariția unor formațiuni tumorale situate cel mai frecvent la nivel cerebral, cutanat dar se pot asocia și la nivel renal, cardiac, ocular [1]. TSC apare la toate rasele și etniile, la ambele sexe. Prevalența estimată la făt este de 10–16 cazuri la 100.000. Incidența estimată la naștere este de 1 la 6.000–10.000 [1,2]. Se apreciază că aproximativ 1 milion de persoane din întreaga lume suferă de TSC. În lume se nasc minim doi copii cu TSC în fiecare zi [3].

TSC a fost asociată cu două gene mutante: TSC1 situată pe cromozomul 9 q34, codificând hamartina și TSC2 situată pe cromozomul 16 p13.3, codificând tuberina [1,4]. La 20% dintre pacienți, mutația nu poate fi localizată. Două treimi din cazuri rezultă din mutații sporadice (de novo). TSC are o exprimare fenotipică extrem de variabilă.

TSC1, identificată la numai 10%–30% dintre pacienții cu TSC, este de două ori mai probabil să apară în cazuri ereditare decât aleatoriu [5].

TSC2, cu procentaj de apariție estimat între 55% și 80%–90%, pare să fie mai frecventă în cazuri sporadice. Este întâlnită în formele mai severe de TSC, asociată cu PKD1, gena implicată într-o formă a bolii renale polichistice[5].

Complexul hamartinei și/sau tuberinei suprimă ținta mecanicistă a rapamicinei (mTOR), reglează creșterea și proliferarea celulară inactivând mutațiile,

[1] Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu
[2] Secția de Cercetare Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu
[3] Spitalul Clinic Județean Sibiu
Adresa de corespondență :
Gabriela Adriana Vișa, e-mail: visa.gabriela@gmail.com

[1] Clinical Pediatric Hospital, Sibiu
[2] Research Unit Clinical Pediatric Hospital, Sibiu
[3] County Clinical Hospital, Sibiu
Coresponding Adress:
Gabriela Adriana Vișa, e-mail: visa.gabriela@gmail.com

dereglarea mTOR, ducând la apariția de hamartia (țesut malformat, cum sunt tuberii corticali), hamartoame (creșteri benigne, cum sunt angiofibroame faciale și nodulii subependimali), hamartoblastoame maligne (foarte rare). mTOR hiperactivă determină creștere celulară necontrolată, proliferarea, afectează supraviețuirea, metabolizarea și angiogeneza, toate acestea ducând la creșterea tumorii [3].

Diagnosticul de certitudine este realizat pe baza unui algoritm format din criterii clinice (Tabel I, II) [6].

Tabel nr. I. Diagnosticul compexului sclerozei tuberoase

Diagnostic de certitudine	2 criterii majore sau 1 criteriu major și 2 criterii minore
Diagnostic probabil	1 criteriu major și un criteriu minor
Diagnostic posibil	fie 1 criteriu major, fie ≥2 criterii minore.

(Retipărit din Pediatric Neurology, Vol. 49 /nr. 4, Northrup H, Krueger DA, 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, pp243-254, Copyright 2013, cu permisiunea Elsevier. Northrup H, Krueger D. Pediatr Neurol. 2013;49:243-254)

Criteriile de diagnostic revizuite includ și criterii genetice: identificarea unei mutații patogene fie a genei TSC1 fie a TSC2 în ADN tisular normal este suficient pentru a pune diagnosticul de certitudine de TSC [6].

Exprimarea manifestărilor clinice este gradată de vârstă și este evidențiată în Fig 1, primele manifestări fiind prezența rabdomioamelor urmate de apariția petelor hipomelanice [7].

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ALE TSC LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Afectarea sistemului nervos central (SNC) este aproape invariabilă în TSC (la 85%–90% dintre copii și adolescenți) [3].

Trei tipuri de tumori cerebrale sunt asociate cu TSC [3]:

1. Astrocitom subependimal cu celule gigant (SEGA: 5%–20%);
2. Tuberi corticali;
3. Noduli subependimali (SEN: 90%–100%).

TSC poate avea manifestări neurologice debilitante, inclusiv epilepsie (până la 90%), retard mental (44%–64%, cu 30% afectați la nivel profund) și autism (15%–85%) [3].

TSC poate avea, de asemenea, complicații cu potențial fatal, inclusiv hidrocefalie [3].

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Obiectivele tratamentului la persoane cu TSC sunt aceleași cu cele la persoane cu alte afecțiuni multisistemice cronice: asigurarea celei mai bune calități a vieții posibile, cât mai puține complicații, minimalizarea efectelor adverse ale tratamentului, prescrierea unei medicații cât mai reduse [6].

La pacientii la care se ridică suspiciunea de TSC sau diagnosticul este confirmat pe baza criteriilor clinice sau genetice este necesară monitorizarea sistematică pentru a surprinde apariția anomaliilor la nivelul creierului, tegumentelor, rinichilor, cordului, plămânilor, ochilor, dinților.

Tabel nr. II. Criteriile de diagnostic a compexului sclerozei tuberoase

Criterii majore (11)	Criterii minore (6)
1. Macule hipomelanotice (≥3, min. 5 mm în diametru) 2. Angiofibroame (≥3) sau placă cefalică fibroasă 3. Fibroame unghiale (≥2) 4. Pata Shagreen 5. Hamartoame retiniene multiple 6. Displazii corticale (include tuberi și linii radiale de migrație în substanța albă cerebrală) 7. SENs - Noduli subependimali 8. SEGAs - Astrocitom subependimal cu celule gigant 9. Rabdomiom cardiac 10. LAM* - Limfangioleiomiomatoza 11. AML - Angiomiolipoame(≥2)† * O combinație de 2 caracteristici clinice majore (LAM și angiomiolipom), fără alte caracteristici, nu îndeplinește criteriile pentru un diagnostic clar.	1. Leziuni cutanate de tip „confetti” 2. Defecte ale smalțului dentar (≥3) 3. Fibroame intraorale (≥2) 4. Pată retiniană acromică 5. Chisturi renale multiple 6. Hamartom non-renal

(Retipărit din Pediatric Neurology, Vol. 49 /nr. 4, Northrup H, Krueger DA, 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, pp243-254, Copyright 2013, cu permisiuneaElsevier. Northrup H, Krueger D. Pediatr Neurol. 2013;49:243-254

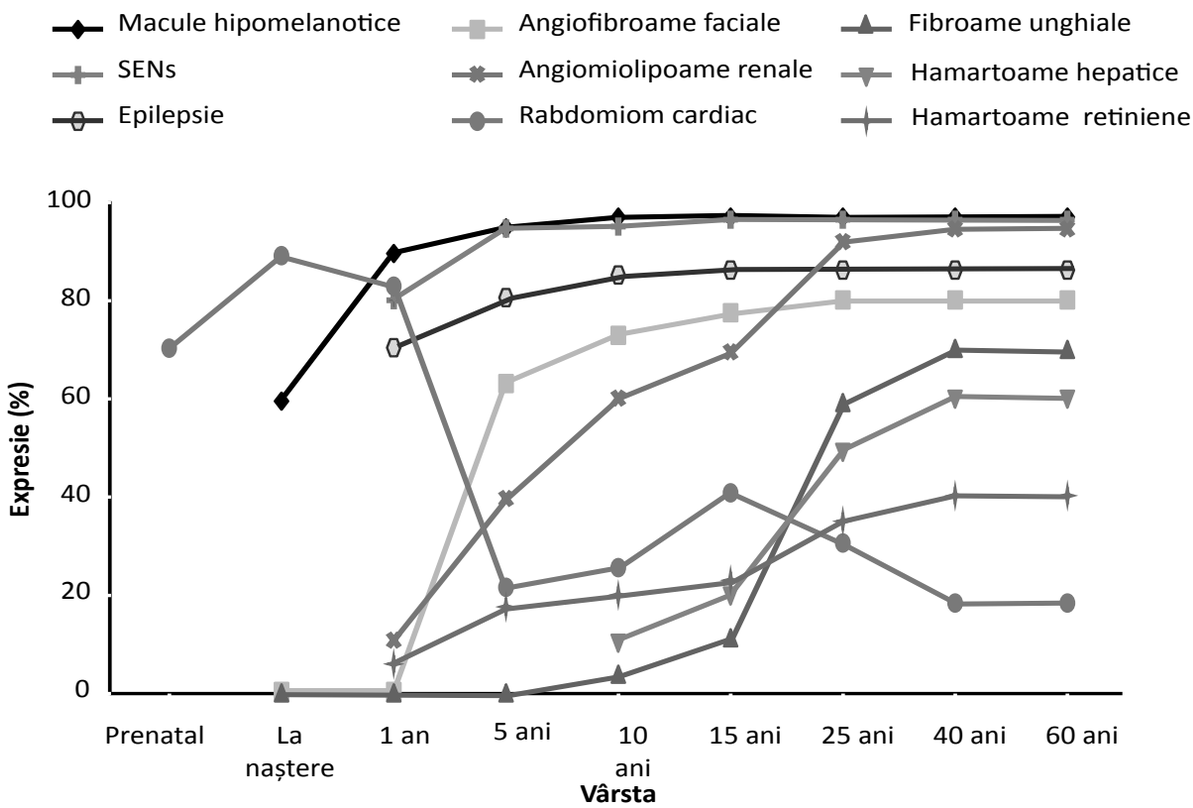


Fig nr.1. Exprimarea manifestărilor clinice în funcție de vârstă (după Curatolo et al., Lancet. 2008;372:657–668)

Recomandările actualizate ale Consensului Internațional 2012 în tratarea SEGA, tulburărilor neuropsihiatrice asociate cu TSC și convulsii [6]

Inhibitorii mTOR sunt incluși în tratarea câtorva manifestări ale TSC:

• *La nivel cerebral* - Rezecția chirurgicală sau tratamentul cu mTOR pot fi utilizate pentru SEGA asimptomatice, în creștere;

• *La nivel renal* - Inhibitorii mTOR constituie opțiunea recomandată de tratament de primă intenție pentru angiomiolipom asimptomatic, în creștere, care măsoară >3 cm în diametru;

• *La nivel pulmonar* - Inhibitorii mTOR pot fi utilizați pentru a trata pacienții cu LAM, cu boală pulmonară moderată până la severă sau progresie rapidă [6].

Inhibarea mTOR este o abordare terapeutică nouă, care se adresează simultan multiplelor aspecte ale TSC.

Inhibitorii mTOR ar putea avea potențialul de a asigura tratament țintit pentru întregul spectru de manifestări asociate TSC, reducând riscul apariției complicațiilor cu potențial fatal.

Totuși, tratamentul medicamentos nu poate înlocui intervențiile chirurgicale sau alte opțiuni de tratament, pentru anumite situații. Fiecare alegere clinică trebuie adaptată cu atenție la pacient, avându-se în vedere riscurile și beneficiile opțiunilor curente de tratament.

Modelul de manifestare a epilepsiei asociate cu TSC

Debutul convulsiilor are loc deseori în primul an de viață și, în cele mai multe cazuri, chiar în primele luni [7,8]. 63% dintre pacienți au prezentat debutul convulsiilor în primul an de viață. 38% dintre pacienți au prezentat spasme infantile.

Opțiuni de tratament pentru epilepsia asociată cu TSC

Răspunsul la terapia cu vigabatrin inițiată la scurt timp după debutul convulsiilor sau spasmelor focale este de multe ori rapid, cu eficiență crescută. Cu toate acestea doar o treime dintre pacienți prezintă dispariția convulsiilor la administrarea de antiepileptice (AED). Epilepsia farmacorezistentă apare la 62% dintre pacienții cu TSC [9].

O alta opțiune este tratamentul chirurgical al epilepsiei. Succesul este crescut de intervenția precoce și de localizarea precisă a regiunii epileptogene. Cu toate acestea crizele epileptice persistă la o treime dintre pacienții cu TSC tratați chirurgical.

Stimularea nervului vag poate fi o opțiune eficace la pacienții incompatibili cu intervenția chirurgicală.

Tabel nr. III. Recomandări de supraveghere și tratament la cazurile nou diagnosticate sau cu suspiciune de TSC

Sistem sau organ	Recomandări
Genetică	● Obțineți un arbore familial pe trei generații pentru identificarea altor membrii ai familiei cu risc de TSC ● Oferiți sfatul genetic și testare genetică la cazurile la care diagnosticul de TSC nu este sigur și nu poate fi confirmat clinic
Creier	● Efectuați imagerie prin rezonanță magnetică (IRM) pentru a evalua prezența tuberilor, a nodulilor subependimari (SEN), a tulburărilor de migrare neuronală și a astrocitoamelor subependimale cu celule gigante (SEGA) ● Evaluarea patologiei neuropsihiatrice asociate TSC (TAND) ● Educarea părinților în perioada de sugar pentru recunoașterea spasmelor infantile chiar dacă acestea nu apar la momentul diagnosticului. ● Efectuarea unei electroencefalograme de rutină. Dacă aceasta este anormală, în special dacă se asociază tulburări neuropsihiatrice, se recomandă monitorizare video-EEG timp de 24 h pentru evaluarea activității critice subclinice.
Rinichi	● Efectuare IRM abdominal pentru evidențierea amgiomiolipoamelor și a chisturilor renale ● Screening pentru hipertensiune arterială ● Evaluarea funcției renale prin determinarea ratei de filtrare glomerulară
Plămâni	● Testare funcțională pulmonară de bază (testarea funcției pulmonare și testul de mers 6 minute) și tomografie computerizată de înaltă rezoluție chiar și la pacienții asimptomatici, la pacienții cu risc de dezvoltare a limfangioleiomatoza, în special femei de și peste 18 ani. Și bărbații adulți pot efectua aceste teste dacă sunt simptomatici. ● Consiliere în legatură cu expunerea la fumat și estrogeni la adolescenți și adulți de sex feminin
Tegumente	● Inspecție/examinare dermatologică detaliată
Dinți	● Inspecție/examinare dermatologică detaliată
Cord	● Ecocardiografie fetală pentru identificarea riscului de insuficiență cardiacă după naștere la cazurile la care au fost identificare rabdomiome prin ultrasonografie prenatală ● Efectuarea ecografie cardiacă la pacinții pediatrici, în special sub vârsta de 3 ani ● Efectuarea de electrocardiogramă la toate vârstele pentru identificarea tulburarilor de conducere cardiacă.
Ochi	● Efectuarea unei evaluări oftalomologice complete, inclusiv fund de ochi cu dilatarea pupilelor, pentru aprecierea leziunilor retiniene și a tulburărilor de câmp vizual.

Dieta cetogenă poate fi o modalitate eficace de tratament asociat.

Inhibarea mTOR are potențialul de a deveni o nouă opțiune terapeutică.

Provocări clinice în tratamentul epilepsiei asociate cu TSC

Tratamentele curente pentru epilepsie, în general, nu modifică boala, se realizează supresia convulsiilor fără tratarea cauzelor existente [10].

Semnalarea mTOR în TSC poate influența mecanismele de tip downstream ale epileptogenezei [10].

Controlul convulsiilor a fost îmbunătățit prin inhibarea farmacologică mTOR [11,12], conform cu dovezile preclinice că inhibitorii mTOR sunt eficace în prevenirea, reducerea sau reversibilitatea epileptogenezei și convulsiilor [12].

Hiperactivarea căii mTOR în epilepsia asociată cu TSC duce la un proces dinamic al epileptogenezei care nu este adresat de tratamentul curent cu antiepileptice (AED) [13].

Pe lângă monitorizarea periodică neurologică la copiii cu TSC este necesară evaluarea periodică generală conform *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference* [6] (Tabel nr. III).

CAZ CLINIC

Prezentăm cazul unui băiat în vârsta dă 4 ani și 9 luni care provine dintr-o sarcină cu evoluție bună până la 36 de săptămâni când s-au evidențiat la examinările ecografice periodice prezența unor formațiuni tumorale la nivel cardiac. Nașterea s-a produs la 38 săptămâni gestaționale, prin cezariană, greutatea la naștere 2750 g, IA=10.

Datorită identificării formațiunilor tumorale la nivel cardiac în perioada prenatală, copilul a fost monitorizat cardiologic și neurologic și s-a ridicat suspiciunea de TSC. După naștere, formațiunile (rabdomioame) au fost descrise la nivelul septului interventricular, la nivelul peretelui ventricular bilateral. În evoluție acestea au diminuat, la vârsta de 4 ani se mai evidențiază câteva formațiuni de 1-2 mm la nivelul cordajelor mitralei, cu funcție cardiacă bună (Fig.nr. 2). Pe măsură ce rabdomioamele au diminuat

în dimensiuni funcția cardiacă s-a ameliorat de la NYHA II la funcție cardiacă normală în prezent.

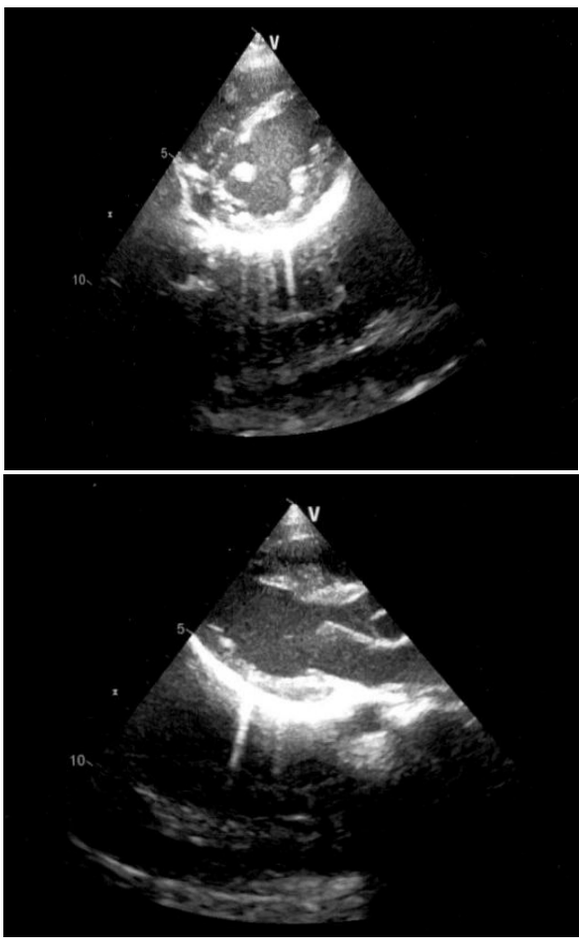


Fig. 2. Ecografie cord, la varsta de 4 ani: formațiuni tumorale la nivelul cordajelor mitralei și în septul interventricular.

De la vârsta de 8 luni au apărut primele pete depigmentate la nivelul tegumentelor, în prezent acestea având distribuție la nivelul coapselor, toracelui și feței.

Primele crize epileptice au apărut la vârsta de 4 luni, cu devierea ochilor și a capului spre dreapta însoțite de fenomene vegetative, mioclonii palpebrale, plafonarea privirii, mioclonii la membrul superior drept, în salve, cu frecvență zilnică. Traseul EEG a fost de tip hipsaritmic. S-a inițiat tratament cu valproat de sodiu sub care crizele au persistat. În evoluție s-a introdus topiramat, ulterior vigabatrin. De la vârsta de 3 ani crizele epileptice au fost parțial controlate medicamentos, în prezent având 2-3 crize pe săptămână (plafonarea privirii, oprire din activitate). Traseul EEG în prezent este de tip epileptiform cu ritm de fond theta lent pe care apar descărcări de vârfuri rare în derivațiile fronto-temporale drepte.

Dezvoltarea psiho-motorie a fost întârziată pe etape de vârstă. Progresul motor a fost foarte lent, a început să se rostogolească la 1 an 6 luni, șade la 2 ani, în prezent se ridică pe marginea patului și face pași laterali, nu merge independent. Dezvoltarea psihică este la nivelul retardului mintal sever (QI<34), cu elemente din spectrul autist (stereotipii motorii, nu are contact vizual, are interes redus pentru jucării), limbaj la nivel de 10 luni – spune polisilabe, nu înțelege comenzile.

Consultul oftalmologic periodic nu evidențiază dezvoltarea unor formațiuni tumorale oculare, se descrie hipermetropie și astigmatism.

IRM cerebral (la vârsta de 3 luni, la 1 an și 6 luni, la 4 ani) pune în evidență prezența tuberilor corticali mai voluminoși în emisferul drept, noduli subependimali, calcificări la nivelul tuberilor, cu evoluție staționară la ultima investigație (Fig. nr. 3, 4).

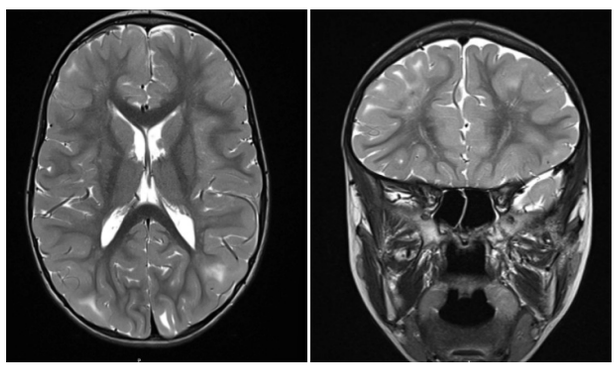
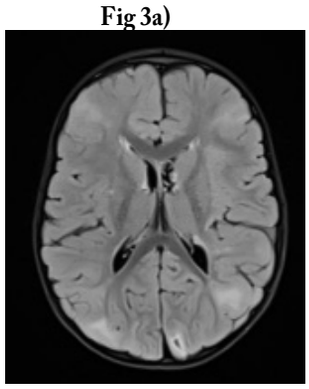
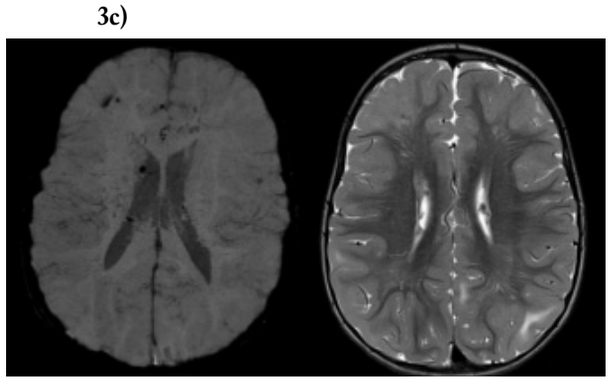


Fig 3a) **3b)**



3c)

Fig. Nr. 3:
3a, 3b – IRM, T2- nodul supependimal, tuberi corticali, transformare lichidiană subcorticală occipital stâng
3c - TIRM- transformare lichidiană subcorticală occipital stâng



4a. **4b.**

Fig nr. 4: 4a- SWI, 4b –T2: hiposemnal SWI în bandă la nivelul tuberului frontal drept

Ecografiile abdominale repetate nu au identificat anomalii renale sau hepatice.

Suspicinea de TSC s-a ridicat în perioada intrauterină prin diagnosticul formațiunilor tumorale intracardiace. Diagnosticul de certitudine de TSC a fost pus la vârsta de 3 luni după efectuarea IRM cerebral, întrunindu-se 3 criterii majore: prezența hamartoamelor cardiace, prezența tuberilor corticali și a nodulilor subependimali.

Sfatul genetic are mare importanță în familia pacientului cu TSC. Părinții au înțeles riscul de a avea și alți copii cu această afecțiune. Testarea genetică nu a fost necesară deoarece diagnosticul s-a putut pune pe criterii clinice.

Particularitatea cazului: suspiciunea de diagnostic s-a ridicat din perioada prenatală permițând monitorizarea pacientului și începerea rapidă a tratamentului antiepileptic.

DISCUȚII

Tumorile cardiace în perioada prenatală sunt rare (0.08% to 0.2%) [14]. Cele mai frecvente forme histologice sunt rabdomioamele (60%), urmate de teratoame (25%) și fibroame (12%) [14, 15,16].

Dintre acestea doar rabdomioamele involuează în perioada postnatală. Acestea pot fi văzute după săptămâna 20 gestațională. De obicei ecografia identifică formațiuni tumorale multiple la nivel ventricular și sugerează o probabilitate mare de asociere cu TSC [17].

Rabdomioamele pot crește în volum în partea a doua a sarcinii sub influența modificarilor hormonale materne și pot produce complicații de tipul hidrops fetal, artimii cardiace, sufuziuni pericardice. Aceste complicații pot merge până la pierderea sarcinii. După naștere apare, în general, involuția acestor tumori spre vârsta de 2 ani. În serii limitate se menționeaza posibilitatea creșterii incidenței rabdomioamelor la vârsta adolescenței.

Sunt autori care relatează asocierea în 100% din cazuri de rabdomioame multiple în perioada intruterină și TSC [18,19].

Astfel, orice formațiune tumorală cardiacă descoperită intrauterin necesită monitorizare ulterioară, iar cele care involuează indică probabilitatea de TSC [20].

Resorbția rabdomioamelor la cazul prezentat se corelează cu normalizarea funcției cardiace. Din punct de vedere imagistic nu există o creștere a numărului sau volumului tuberilor corticali în ultima perioadă și nu este evidențiată prezența SEGA. Persistența crizelor sub tratament se asociază și cu retardul psihic sever și conform noilor recomandări epilepsia se pretează la tratament cu inhibitori mTor ca tratament adjuvant la medicația antiepileptică.

CONCLUZII:

1. Orice tumoră cardiacă descoperită intrauterin trebuie să ridice suspiciunea de TSC.

2. Manifestările clinice ale TSC apar pe întreaga durată de viață a pacientului și pot afecta multiple organe. Ca urmare, o abordare multidisciplinară care combină eforturile diverșilor specialiști este o parte integrantă a asistenței medicale coordonate: neurolog (pediatrie/adulti), nefrolog, urolog, pneumolog, hepatolog, cardiolog, dermatolog, oftalmolog, pediatru, medic de familie, specialiști în geriatrie.

3. Terapiile inovatoare aduc o speranță în controlul crizelor și îmbunatățirea calitații vieții acestor pacienți.

*
* *

INTRODUCTION

Tuberous sclerosis complex (TSC) neurological manifestations

The tuberous sclerosis complex is a rare multisystemic disorder with dominant autosomal transmission, variable and full expression. The tuberous sclerosis complex is characterized by the occurrence of tumours most frequently found in the brain and skin, which can also emerge in kidneys, heart and eyes [1] areas. TSC occurs in all races and ethnicities, and both sexes. The estimated prevalence in fetuses is 10-16 cases per 100,000. The estimated incidence at birth is 1 to 6,000-10,000 [1,2]. It is estimated that about 1 million people worldwide suffer from TSC. Every day, at least two children with TSC are born worldwide [3].

TSC was associated with two mutating genes: TSC1 located on chromosome 9 q34, encoding hamartin and TSC2 located on chromosome 16 p13.3, encoding tuberin [1,4]. In 20% of patients,

the mutation cannot be located. Two thirds of cases result from sporadic mutations (de novo). TSC has an extremely variable phenotypic expression.

TSC1, identified in only 10% -30% of the TSC patients, is twice more likely to occur in hereditary than random cases [5].

TSC2, with an estimated occurrence percentage between 55% and 80% -90%, appears to be more common in sporadic cases. It is found in the more severe forms of TSC associated with PKD1, the gene involved in a form of the polycystic kidney disease [5].

The hamartin-tuberin complex inhibits the mechanistic target of rapamycin (mTOR), regulates cell growth and cellular proliferation by inactivating mutations, mTOR deregulation, resulting in hamartomatous tissue (malformed tissue, such as cortical tubers), hamartomas (benign growths such as facial angiofibromas and subependymal nodules), malignant hamartoblastomas (very rare). Overactive mTOR determines uncontrolled cell growth, proliferation, affects survival, metabolism and angiogenesis, all of which lead to tumor growth [3].

The diagnosis is based on an algorithm consisting of clinical criteria (Table I, II) [6].

The revised diagnostic criteria also include genetic criteria: the identification of a pathogenic mutation of either the TSC1 gene or the TSC2 gene in normal DNA tissue is sufficient to establish the certainty diagnosis of TSC [6].

The expression of clinical manifestations is age tapered and is highlighted in Fig. 1, the first manifestations being the presence of rhabdomyomas, followed by the occurrence of hypomelanicpatches [7].

Table no. I. The tuberous sclerosis complex diagnosis

Certain diagnosis	2 major criteria or 1 major criteria and 2 minor criteria
Probable diagnosis	1 major criteria and one minor criteria
Possible diagnosis	either 1 major criteria, or ≥2 minor criteria.

(reprinted from Pediatric Neurology, Vol. 49 /nr. 4, Northrup H, Krueger DA, 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, pp243-254, Copyright 2013, with permission from Elsevier. Northrup H, Krueger D. Pediatr Neurol. 2013;49:243-254)

TSC NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN AND TEENAGERS

In TSC the central nervous system (CNS) is almost invariably affected (in 85%–90% of children and teenagers) [3].

Three types of cerebral tumors are associated with TSC [3]:

1.Subependymal giant cell astrocytoma(SEGA: 5%–20%);

2.Cortical tubers;

3.Subependymal nodules(SEN: 90%–100%).

TSC may have debilitating neurological manifestations, including epilepsy (up to 90%), mental retardation (44% -64%, 30% deeply affected) and autism (15% -85%) [3].

TSC may also have potentially fatal complications, including hydrocephalus [3].

TREATMENT OBJECTIVES

Treatment objectives in people with TSC are the same as those for others with chronic multisystemic

Table no. II. Diagnosis criteria in tuberous sclerosis complex

Major criteria (11)	Minor criteria (6)
1. Hypomelanotic Macules (≥3, min 5 mm in diameter) 2. Angiofibromas (≥3) or fibrous cephalic plaque 3. Nail fibromas (≥2) 4. Shagreen patch 5. Multiple retinal hamartomas 6. Cortical dysplasia (includes tubers and radial migration lines in cerebral white matter) 7. SENs - subependymal nodules 8. SEGAs - subependymal giant cell astrocytoma 9. cardiac rhabdomyoma 10. LAM† - lymphangioleiomyomatosis 11. AML –angiomyolipomas(≥2)† † A combination of 2 major clinical features (LAM and angiomyolipoma), without other features, does not meet the criteria for a clear diagnosis.	1."Confetti" type skin lesions 2. Tooth enamel defects (≥3) 3. Intraoral fibroma(≥2) 4. Retinal achromic patch 5. Multiple renal cysts 6. Non-renal hamartoma

(reprinted from Pediatric Neurology, Vol. 49 /nr. 4, Northrup H, Krueger DA, 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, pp243-254, Copyright 2013, with permission from Elsevier. Northrup H, Krueger D. Pediatr Neurol. 2013;49:243-254)

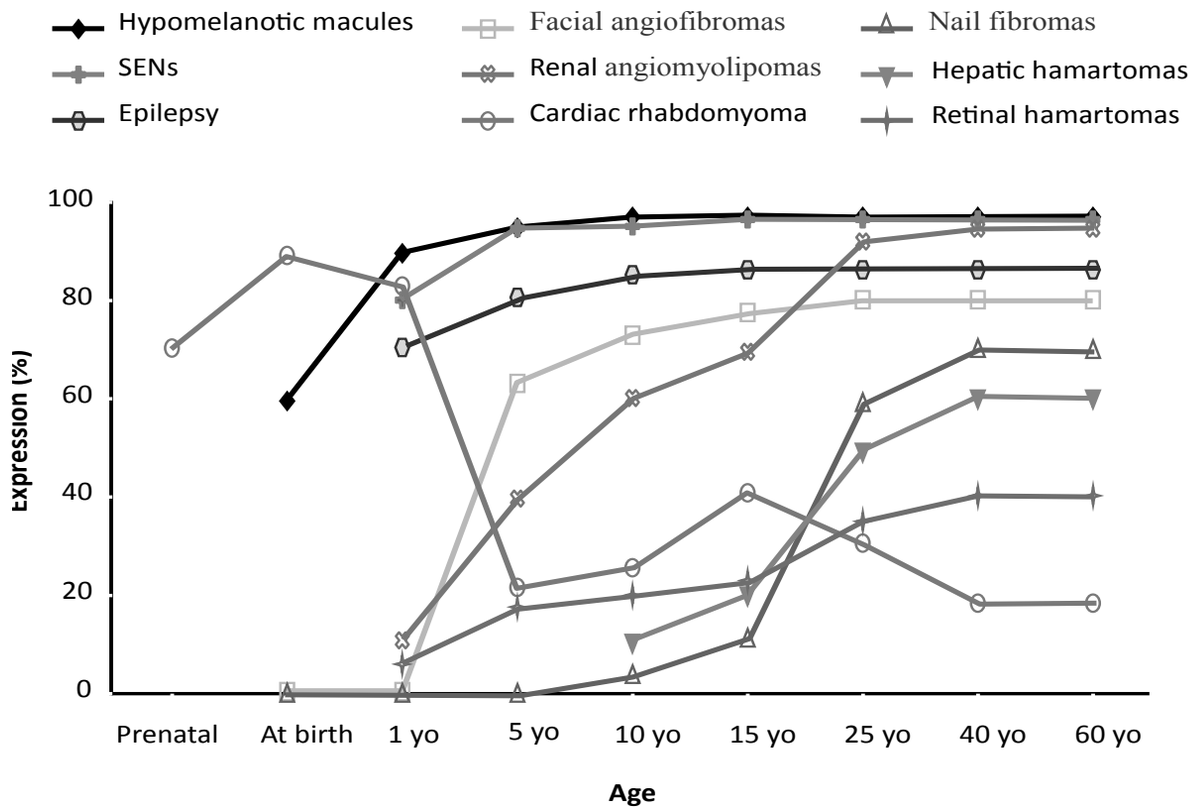


Fig nr.1. Age-dependant expression of clinical manifestations
(after *Curatolo et al., Lancet. 2008;372:657–668***)**

conditions: providing the best quality of life possible, as few complications as possible, minimizing the treatment-related adverse effects, prescribing lesser medication [6].

Patients under TSC suspicion or with diagnosis confirmed on the basis of clinical or genetic criteria require systematic monitoring to detect the occurrence of anomalies in the brain, teguments, kidneys, heart, lungs, eyes, teeth.

The revised recommendations of the 2012 International Consensus in treating SEGA, neuropsychiatric disorders associated with TSC and seizures[6]

mTOR inhibitors are included in the treatment of several manifestations of TSC:

• At cerebral level - Surgical resection or mTOR treatment may be used for progressive, asymptomatic SEGA;

• At renal level - mTOR inhibitors are the recommended first-choice treatment for asymptomatic angiomyolipoma, progressive, measuring > 3 cms in diameter;

• At pulmonary level - mTOR inhibitors may be used to treat patients with LAM, with moderate to severe or rapid progressionpulmonary disease.[6].

Inhibition of mTOR is a new therapeutic approach that simultaneously addresses the multiple aspects of TSC.

mTOR inhibitors may have the potential to provide targeted treatment for the full range of TSC associated manifestations, reducing the risk of potentially fatal complications with fatal.

However, the medical treatment cannot replace surgical interventions or other treatment options for certain situations. Each clinical choice should be carefully adjusted based on the patient, taking into account the risks and benefits of current treatment options.

The manifestation pattern of epilepsy associated with TSC

The onset of seizures often occurs in the first year of life and, in most cases, even in the first few months [7, 8]. 63% of patients experienced the onset of seizures in their first year of life. 38% of patients had infantile spasms.

Treatment options for epilepsy associated with TSC

The response to vigabatrin therapy initiated shortly after the onset of seizures or focal spasms is often

Table no. III. Monitoring and treatment recommendations for newly diagnosed or suspected TSC cases

System or organ	Recommendations
Genetics	● Get a family tree over three generations to identify other family members at TSC risk ● Provide genetic counseling and genetic testing in cases where TSC diagnosis is not certain and cannot be clinically confirmed
Brain	● Perform magnetic resonance imaging (MRI) to assess the presence of tubers, of subependymal nodules (SEN), of neuronal migration disorders and of Subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) ● Evaluation of the neuropsychiatric pathology associated with TSC (TAND) ● Educating parents during infancy to recognize childhood spasms, even if they do not occur at the time of diagnosis. ● Perform a routine electroencephalogram. If this is abnormal, especially if here are associated neuropsychiatric disorders, a 24-hour video-EEG monitoring is recommended in order to assess subclinical critical activity.
Kidneys	● Perform abdominal MRI for highlighting angiomyolipomas and renal cysts ● Screening for hypertension ● Assessment of renal function by determining the glomerular filtration rate
Lungs	● Basic pulmonary functional testing (pulmonary function test and 6-Minute Walk test) and high resolution computed tomography even in asymptomatic patients, in patients at risk for developing lymphangioleiomyomatosis, especially women of and over 18 years of age. Adult men can also perform these tests if they are symptomatic. ● Counseling on smoking and estrogen exposure in adolescent and female adults
Teguments	● Detailed dermatological inspection / examination
Teeth	● Detailed dermatological inspection / examination
Heart	● Fetal echocardiography to identify the risk of heart failure after birth in cases where rhabdomyomas were identified by prenatal ultrasound examination ● Perform cardiac ultrasound examination in pediatric patients, especially under the age of 3 years ● Perform electrocardiogram examination at all ages to identify cardiac conduction disorders.
Eyes	● Performing a full ophthalmological evaluation, including an dilated fundus examination, to assess retinal lesions and visual field disorders.

rapid, with increased efficacy. However, only one-third of patients experience the disappearance of seizures with anti-epileptic drugs (AED). Pharmacoresistant epilepsy occurs in 62% of TSC patients [9].

Another option is the surgical treatment of epilepsy. Success is increased by early intervention and accurate localization of the epileptogenic region. However, epileptic seizures persist in one third of TSC surgically treated patients.

Stimulation of the vagal nerve may be an effective option in surgery incompatible patients.

Ketogenic diet can be an effective way of associated treatment.

Inhibition of mTOR has the potential to become a new therapeutic option.

Clinical challenges in the treatment of epilepsy associated with TSC

Epilepsy current treatments do not generally perturb the disease, they only suppress convulsions without treating the inherent causes [10].

mTOR signaling in TSC may influence downstream mechanisms of epileptogenesis [10].

Seizure control was improved by the pharmacological inhibition of mTOR [11,12], according to preclinical evidence that the mTOR inhibitors are effective in preventing, reducing or reversing epileptogenesis and seizures [12].

Hyperactivation of the mTOR pathway in the epilepsy associated with TSC leads to a dynamic process of epileptogenesisthat is not addressed by the current antiepileptic treatment (AED) [13].

In addition to the regular neurological monitoring in children with TSC, a regular general assessment is required according to *The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference* [6] (Table no. III).

CLINICAL CASE

We present the case of a 4-year and 9-month-old boy, from a pregnancy with adequate progression up to 36 weeks, when the presence of tumoral formation in the cardiac area was highlighted in the regular

ultrasound examinations. Birth occurred at 38 gestational weeks via caesarean section, birth weight 2750 g, Apgar Score = 10.

Due to the identification of prenatal cardiac tumors, the child was cardiologically and neurologically monitored and the suspicion of TSC was raised. After birth, the formations (rhabdomyomas) were isolated in the interventricular septum, on the bilateral ventricular wall. Progressively, they diminished in size, by the age of 4 there are only several 1-2 mm formations, at the mitral chordae level, with adequate cardiac function (Fig. 2). As the rhabdomyomas diminished in size, cardiac function improved from NYHA II to normal cardiac function, at present.

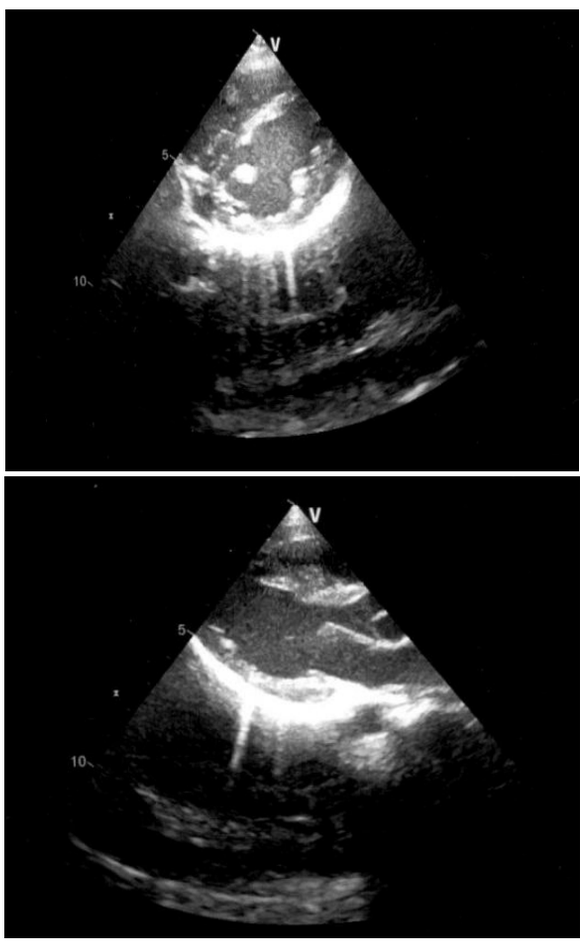


Fig.2. Heart ultrasound at 4 years of age: tumors at the level of the mitral chordae level and in the interventricular septum

From the age of 8 months, the first depigmented skin patches occurred, being distributed of the thighs, chest and face.

The first epileptic seizures occurred at the age of 4 months, with the deviation of the eyes and of the head to the right, accompanied by vegetative phenomena, palpebral myoclonus, sight occlusion, myoclonus in the upper right limb, in salves, with daily frequency. The EEG route was hipsarrhythmic. Treatment with sodium valproate was initiated under which seizures persisted. Progressively, topiramate was introduced, followed by vigabatrin. From the age of 3 years, epileptic seizures have been partially controlled with medication, currently having 2-3 seizures per week (staring blankly, unresponsiveness). The EEG route is currently of the epileptiform type with a slow background theta on which rare peak discharges occur in the right fronto-temporal derivatives.

Psycho-motor development was delayed with age. The motor development was very slow, he started rolling at 1 year 6 months, he sits at 2 years old, he now stands by the edge of the bed and takes lateral steps, he does not walk by himself. Mental development is at the level of severe mental retardation (QI <34), with autistic spectrum elements (motor stereotypes, no visual contact, low interest in toys), 10-month language –speaks in multi-syllables, does not understand the orders.

Regular eye examination does not reveal the development of ocular tumor formations, hypermetropia and astigmatism are diagnosed.

Cerebral MRI (3 months, 1 year, 6 months, 4 years old) reveals the presence of more voluminous cortical tubers in the right hemisphere, subependymal nodules, calcifications in the tubers, stationary evolution on the last investigation (Fig. 3, 4).

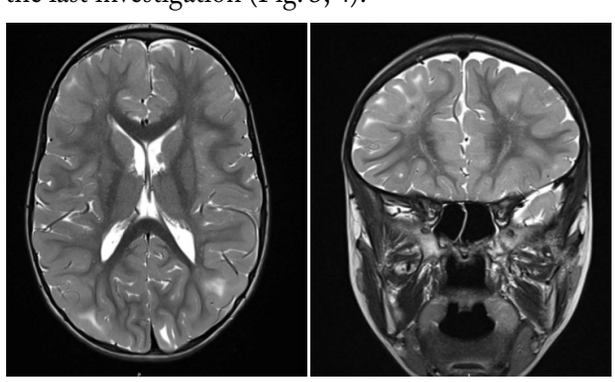
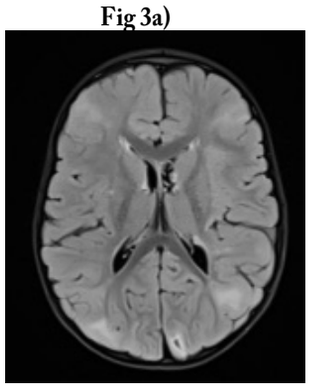
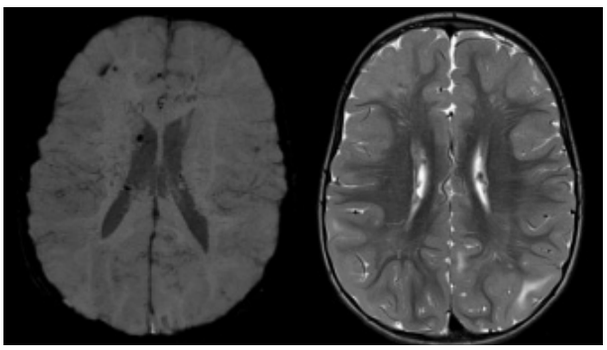


Fig 3a) **3b)**



3c)

Fig. No. 3:
3a, 3b – IRM, T2- subependymal node, cortical tubers, left occipital subcortical fluid transformation
3c - TIRM- left occipital subcortical fluid transformation



4a. 4b.

Fig. No. 4: 4a- SWI, 4b –T2: SWI hyposignal in the right frontal tuber bandage

Repeated abdominal ultrasounds have not identified kidney or liver abnormalities.

TSC suspicion occurred in the intrauterine period through the diagnosis of intracardiac tumor formations. The TSC certainty diagnosis was performed at the age of 3 months after performing the MRI, with three major criteria being met: the presence of cardiac hamartomas, the presence of cortical tubers and subependymal nodules.

Genetic counseling is of great importance in the TSC patient`s family. Parents understood the risk of having other children with this condition. Genetic testing was not necessary because the diagnosis could be based on clinical criteria.

Case Particularity: Diagnosis suspicion arose prenatally, allowing patient monitoring and rapid onset of antiepileptic treatment.

DISCUSSION

Prenatal cardiac tumors are rare (0.08% to 0.2%) [14]. The most common histological forms are rhabdomyomas (60%), followed by teratomas (25%) and fibromas (12%) [14,15,16]

Out of these, only rhabdomyomas regress after birth. They can be observed after the 20th gestational week. Usually, the ultrasound identifies multiple ventricular tumor formations on ventricular level and suggests a high probability of association with TSC [17].

Rhabdomyomas may increase in volume in the second part of pregnancy under the influence of maternal hormonal changes and may cause complications such as fetal hydrops, cardiac arrhythmia, pericardial effusions. These complications may lead to pregnancy loss. After birth, these tumors generally regress up to the age of 2 years. In isolated cases, it is mentioned the possibility of rhabdomyomas increased incidence up to the age of adolescence.

There are authors who report the association in 100% of multiple rhabdomyomas cases in the intrauterine period and TSC. [18,19]

Hence, any detected intrauterine cardiac tumor formation requires subsequent monitoring, and those that regress indicate the probability of TSC [20].

Resorption of rhabdomyomas in the currently presented case correlates with normalization of cardiac function. From the imaging point of view, there is no recent increase in the number or volume of cortical tubers and there is no evidence of SEGA presence. The persistence of seizures under treatment is also associated with severe psychiatric retardation and according to the new recommendations, the epilepsy qualifies for treatment with mTor inhibitors, as an additional treatment to antiepileptic medication.

CONCLUSIONS

1. Any detected intrauterine cardiac tumor should raise suspicion of TSC.

2. Clinical manifestations of TSC occur throughout the patient's life and can affect multiple organs. As a result, a multidisciplinary approach combining the efforts of various specialists is an integral part of coordinated health care: neurologist (pediatric / adult), nephrologist, urologist, pneumologist, hepatologist, cardiologist, dermatologist, ophthalmologist, pediatrician, family doctor, geriatric specialists.

3. Innovative concepts bring hope in controlling seizures and improving the quality of life for these patients.

BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY:

1. Kwiatkowski DJ, Short MP (1994) *Tuberous sclerosis*. Arch Dermatol 130:348–354
2. Osborne JP, Jones AC, Burley MW, Jeganathan D, Young J, et al. (2000) *Non-penetrance in tuberous sclerosis.* Lancet 355: 1698
3. Samueli, S., Abraham, K.,Dressler, A., Groeppel, G., Jonak, C., Muehlebner, A., Prayer, D., Reitner, A., Feucht, M. and Padiatrisches, T. S. C. Z. W.*(2015). Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management. Wien. Klin. Wochenschr. 127, 619-630. doi:10.1007/s00508-015-0758-y*
4. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, et al. (1997) *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34*. Science 277: 805–808
5. Dabora SL, et al. *Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs*. Am J Hum Genet. 2001;68(1):64–80
6. Northrup H, Krueger DA- *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference.* Pediatr Neurol. 2013; 49:243-254
7. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. *Tuberous sclerosis*. Lancet. 2008;657–668
8. Miller JW. *Treating Epilepsy in Tuberous Sclerosis With Everolimus: Getting Closer*. Epilepsy Curr. 2014;14:143–144)
9. Curatolo P Sergiusz Jozwiak, Rima Nabbout *Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations*. Eur J Paed Neurol. 2012;16:582–586
10. Wong M. *Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies* Epilepsia. 2010;51(1):27–36
11. Costa A et al. Epileptic Disord. 2011; *Refractory epilepsy is highly associated with severe dentoalveolar and maxillofacial injuries* ,13(1):61–64
12. Wong M. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) *Activation In Focal Cortical Dysplasia and Related Focal Cortical Malformation* Exp Neurol. 2013;244:22–26
13. Miller JW. *Treating Epilepsy in Tuberous Sclerosis With Everolimus: Getting Closer*. Epilepsy Curr. 2014;14:143–144
14. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wiggins DL, Gotteiner NL, Wakai RT. *Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas*. Heart Rhythm. 2014; 11(4):677-8
15. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J, Janiak K, Jarosik P, Moll JJ, Zamojska J, et al. *Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors*. Prenat Diagn. 2010; 30(9):882-7
16. Isaacs H Jr. *Fetal and neonatal cardiac tumors*. Pediatr Cardiol. 2004; 25(3):252-73
17. Robert B. Hinton, MD; Ashwin Prakash, MD; Robb L. Romp, MD; Darcy A. Krueger, MD, PhD; Timothy K. Knilans, MD - J Am Heart Assoc. 2014;3:e001493 doi: 10.1161/JAHA.114.001493).*Cardiovascular Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and Summary of the Revised Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Consensus Group*
18. Harding CO, Pagon RA. *Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma.* Am J M Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D
19. Goldmuntz E, van der Velde ME, Silverman NH, Allan LD. *Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate.* Am J Cardiol.2003;92:487–489.ed Genet. 1990;37:443–446)
20. Carrilho MC, Tonni G, Edward Araujo E, *Cardiovasc Fetal cardiac tumors: prenatal diagnosis and outcomes* Rev Bras Cir Cardiovasc. 2015 Jan-Feb; 30(1): VI–VII.

Invitație și apel către colegi

Invitation and calling to colleges

Motto: "Întrebați isotria și veți ști cine suntem, de unde venim și unde mergem!"
"Ask the istory and you will know who we are, where we come from and where we go!"
Mihail Kogălniceanu.

Stimate colege, stimați colegi,

Istoria Psihiatriei și Neurologiei Copilului și Adolescentului este importantă pentru știința medicală în general și pentru specialitățile noastre în special. Este necesar să fie cunoscută istoria acestor specialități, să-i cunoaștem pe înaintașii care au pus bazele/sau au contribuit la dezoltarea specialităților noastre: neuropsihiatria copilului și adolescentului cu profesiunile asociate (genetica, psihologia, sociologia, kinetoterapia, logopedia, psihopedagogia specială, psihoterapia, medicină de recuperare, defectologie etc.). De asemenea este important să cunoaștem istoria unităților medicale în care au fost exercitate specialitățile noastre și pe cei care au profesat în aceste domenii, de la începutul existenței acestora, de-a lungul anilor și până în prezent.

Pentru a înțelege ce reprezintă în prezent specialitățile noastre trebuie, mai întâi, să cunoaștem iatroistoria acestora: iatros=medic; istoria=știința vieții umane.

Venim în acest sens adresându-vă propunerea de a ne transmite, spre a face cunoscută prin publicare, istoria locului în care dumneavoastră profesați (spitale NPCA, secții NPCA, sanatorii, cabinete, staționare LSM/CSM) și vă asigurați traiul, însoțită de prezentarea fiecărei unități și a personalului medical din cadrul acesteia, realizând totodată o privire în trecut asupra celor care și-au dedicat existența practicării specialităților noastre, inclusiv la cei care sunt fondatorii neuropsihatriei și a profesiunilor asociate din centrele dumneavoastră. Publicarea articolelor de iatroistorie din județele, orașele și centrele cu specialiștii noștri devin astfel documente actuale și de viitor, fiind bineînțeles o mândrie, inclusiv un punctaj util EMC. Iatroistoria ne oferă posibilitatea de a aduce un omagiu generațiilor anterioare și, totodată, ne crează căile pentru a ne cunoaște, a comunica și a împărtăși din experiența și profesionalismul personal al fiecăruia dintre slujitorii acestor profesii. Colegii care vor colabora la întocmirea acestei hărți de iatroistorie a specialităților noastre, devin membri a SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ISTORIA MEDICINEI – SRIM – și a Grupului de Iatroistorie a Neurologiei și Psihiatriei Copii-Adolescenți: GINPCAR din cadrul SNPCAR.

Având certitudinea colaborării și înaintării materialelor solicitate, vă suntem recunoscători pentru bucuria pe care o veți oferi tuturor colegilor prin cunoașterea iatroistoriei neuropsihiatriei și profesiunilor asociate din centrele existente în țara noastră. Invităm bineînțeles spre publicare și iatrostoria oferită de colegii din țările cu care colaborăm.

Cu deosebită considerație și prietenie: Conducerea SNPCAR și Colegiul de Redacție al Revistei de Neurologie, Psihiatrie a Copilului – Adolescentului și Profesiunilor Asociate din România.

*
* *

Dear colleagues,

The history of Child and Adolescent Psychiatry and Neurology is important for medical science in general and for our specialties in particular. It is necessary to know the history of these specialties, to know the ancestors who have laid the foundations / or have contributed to the development of our specialties: neuropsychiatry of the child and adolescent with associated professions (genetics, psychology, sociology, kinetotherapy, speech therapy, special psychopedagogy, psychotherapy, recovery medicine, defectology, etc.).

It is also important to know the history of the medical units in which our specialties have been practiced and those who have been practicing in these

areas since the beginning of their existence, over the years until the present.

In order to understand what our specialties represent today, we must first know their iatrohistory: iatros = physician; history = the science of human life.

We come in this direction by addressing you the proposal to send us, to make known through publication,the history of your place of work (NPCA hospitals, NPCAs, sanatoriums, cabinets, LSM / CSM) which also ensures your livelihood, accompanied by a presentation of each unit and its medical staff, while at the same time taking a look at those who have dedicated their existence to practicing our specialties, including those who are the founders of neuropsychiatry and associated professions in your centers. Publishing iatro-history articles from the counties, towns, and centers with our specialists becomes thus documents both for present and for the future,being of course a pride, including a useful EMC score. Iatro-history gives us the opportunity to pay tribute to previous generations, and at the same time creates the ways to know, communicate and share the personal experience and professionalism of each of the servants of these professions.

The colleagues who will collaborate at the preparation of this iatro-history map of our specialties will become members of the ROMANIAN SOCIETY OF HISTORY OF MEDICINE - RSHM - and of the Iatro-history of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Group: ICANPG within RSCANP.

Having the certainty of collaborating and advancing the required materials, we are grateful for the joy that you will offer to all ours colleagues by knowing the iatro-history of neuropsychiatry and the associated professions from the centers existing in our country. We invite, of course, for publication and the iatro-history offered by our colleagues from the countries we collaborate with.

With great consideration and friendship: The SNPCAR Leadership and the Editorial Board of the Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry and of Associated Professions in Romania.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. SCOP:

Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România este o revistă care se bazează pe o politică de recenzie, prin intermediul căreia se evaluează articolele din domeniul prevenției, diagnosticului, tratamentului, managementului tulburărilor neurologice și psihiatrice ale copiilor și adolescenților, precum și psihoterapiei, terapiei de familie, geneticii moleculare corelate, a fiziopatologiei și epidemiologiei.

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

Revista publică următoarele tipuri de articole:

- **articole Originale / Lucrări (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Materiale și Metode, Rezultate, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse de finanțare)/ Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – cercetări originale, studii cu valoare științifică crescută;
- **review-uri, Meta-Analize (Pagina Titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Discuții, Sumar, Recunoștere (Surse finanțare) /Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – sinteza cerecetării într-un domeniu dat, sinteza evidenței a diferitelor studii existente sau a rezultatelor unor studii existente.
- **prezentări/Rapoarte de caz (Pagina titlu, Rezumat, Cuvinte cheie, Introducere/Fundal, Prezentarea cazului, Discuții, Concluzii, Recunoaștere (Surse finanțare)/Confirmare, Referințe, Figuri și Tabele)** – studii mai scurte limitate la cazuri de pacienți;
- **anunțuri de Conferințe, Scrisoare către Editor, Recenzii Cărți** – secțiuni care apar in revistă din când în când.

2. GHID PENTRU AUTORI:

Autorii sunt rugați să citească cu atenție următoarele instrucțiuni și să le respecte când își pregătesc manuscrisul!

2.1. Reguli și cerințe generale

- Manuscrisele trebuie scrise în Română și Engleză. În Engleză un translator autorizat va edita profesional manuscrisul pentru a asigura o calitate înaltă a limbajului.
- Toate manuscrisele submise vor fi supuse unui proces de recenzie - originalitatea și calitatea fiind determinate de cel putin 2-3 recenzori independenți și se intenționează ca decizia asupra publicării sa fie efectuată în timp util după primirea unui manuscris submis.
- Manuscrisele trebuie trimise în două exemplare la Clinica de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți, Str. Corbului, nr. 7, cod 300239, Timișoara, România, menționând pe plic "Pentru Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România" și în format electronic (CD, DVD) sau pe e-mail: office@snpcar.ro, nussbaumlaura@yahoo.com, axiniacorches@yahoo.com.

2.2. Cerințe pentru formatul electronic al manuscrisului

Manuscrisul trebuie scris cu spațiu unic, folosindu-se modelul Revistei de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România.

Formatul preferat este MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

Times New Roman character de 12 pct, paragraf 0.5 cm pentru text și Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) sau Corel pentru figuri/diagrame și MS Excel pentru tabele. Imaginile trebuie să aibă o rezoluție de cel puțin 600 dpi. Figurile care conțin doar date imagistice și imaginile sunt

cel mai bine submise în format bitmap precum TIFF, JPEG sau PNG și rezoluția finală trebuie să fie minim 600 dpi.

Textul trebuie să fie într-un format pe o singură coloană și aspectul textului trebuie să fie cât mai simplu, concis posibil.

Paginile trebuie numerotate consecutiv și organizate în următoarele secțiuni:

Titlu, Rezumat și Cuvinte cheie, Text principal, Recunoaștere surse finanțare, Referințe, Tabele și Figuri.

a. Pagina de titlu

Pagina de Titlu trebuie să includă: (1) titlul articolului, scurt și descriptiv, scris clar atât în Engleză cât și în Română și trebuie să conțină tema articolului; (2) Numele și prenumele fiecărui autor; (3) Titlul și gradul academic al fiecărui autor; (4) Numele departamentului și a instituțiilor unde sunt afiliați autorii; (5) Adresa Instituției, număr de telefon / fax, e-mailul autorilor;

b. Rezumat și Cuvinte cheie

Rezumatul trebuie să fie prezentat pe o pagină separată, atât în Română cât și în Engleză, și să nu fie mai lung de 250 cuvinte.

Rezumatul trebuie structurat în secțiuni separate: **Introducere** – contextul și fundalul studiului; **Metode** – cum a fost realizat studiul și testele statistice utilizate; **Rezultate** – descoperirile principale obținute; **Concluzii** – scurt sumar și implicații.

În abstract nu trebuie citate referințe. Abstractul trebuie să fie foarte clar și concis pentru că trebuie să aibă sens de sine stătător, adesea fiind prezentat separat.

Imediat dupa rezumat trebuie oferite cuvintele cheie – maxim 6.

c. Text Principal

Manuscrisul trebuie scris foarte clar și concis.

Textul trebuie structurat în următoarele secțiuni separate: **Introducere, Materiale și metode, Rezultate, Discuții** și **Concluzii**

d. Recunoaștere (Surse de finanțare) / Confirmare

Prin intermediul rubricii Recunoaștere/Confirmare includeți informații despre granturile primite, sursele de finanțare pentru pregătirea manuscrisului, precedând referințele, într-o secțiune separată, pe o pagină separată.

Vă rugăm, confirmati de asemenea, pe cei care au contribuit la articol prin contribuții substanțiale la conceperea, proiectarea, achiziționarea, analiza de date, sau orice alta persoană care a fost implicată, pentru pregătirea manuscrisului, dar care nu întrunește criteriile de autor.

e. Referințe

Referințele trebuie să fie indicate prin numere consecutive, între paranteze drepte și trebuie să fie citate în ordinea consecutivă apariției lor în text.

Asigurați-vă că fiecare referință citată în text este prezentă în lista de referință (și invers).

Enumerați numele tuturor autorilor. Referințele vor cuprinde: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul, sursa (titlul revistei ar trebui să fie abreviat în conformitate cu "Index Medicus"), anul, numerele de volum și de pagină; articolul trebuie să conțină lucrări publicate recent.

Referințele cărților vor conține: numele și inițialele prenumelor autorilor, titlul cărții, editura, orașul în care a fost publicat, anul și pagina sau paginile referinței.

Referințele trebuie să fie introduse urmându-se modelul (Vancouver):

Exemple de modele de referințe pentru Revista Română de Neurologie si Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din România:

Articol din revistă

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suciu L, Ștefănescu R, Puiu M – Răspunsul la Medicamentele Antipsihotice Atipice Corelat cu Genotipul CYP2D6: Implicații Clinice și Perspective. Farmacia, 2014, 62 (6):1191-1201

Articol din reviste cu DOI

Slifka MK, Whitton JL. Implicații clinice ale dereglării producției citokinelor. Dig J Mol Med. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Articol din supliment de revistă

Nussbaum L, Nussbaum LM. Studiu prospectiv pe 10 ani asupra psihozelor cu debut în copilărie și adolescență. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8 Suppl 1 : 71.

Capitol de Carte sau Articol din Carte
Nussbaum L. Tulburări Psihotice la Copil și Adolescent. În: Tratat de Psihiatrie Developmentală a Copilului si Adolescentului, Artpress, Timișoara, 2008, p. 334 – 375.

Carte
Nussbaum L., Nussbaum LM. Managementul Psihozelor la Copil și Adolescent. Artpress, Timișoara, 2012.

f. Tabele și Figuri

Tabelele și figurile trebuie să fie afișate, pe pagini separate, una per foaie, la sfârșitul manuscrisului.

Figurile trebuie să fie numerotate și menționate în text, în ordinea în care apar, folosind cifre arabe, iar pentru tabele trebuie folosite numerele romane. Titlurile descriptive și legendele ilustrațiilor trebuie să permită o înțelegere deplină a semnificației lor. Marcați poziția corespunzătoare unei figuri / tabel în text.

3. ACORDUL PUBLICARII ȘI DREPTURILE DE AUTOR

Depunerea unui articol presupune că lucrarea descrisă nu a fost publicată anterior, exceptând abstractul, că nu este luată în considerare pentru publicare în altă parte și că publicarea a fost aprobată de către toți autorii.

Autorii trebuie să prezinte numai datele care au fost obținute prin experimentele umane sau animale efectuate într-un mod corespunzător din punct de vedere etic, urmând indicațiile existente.

Politica noastră se bazează pe legislația română privind protecția datelor și drepturile pacientului și tradițiile eticii medicale: obținerea consimțământului informat, cu respectarea confidențialității.

Politica Accesului Deschis

Revista Română de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România oferă acces liber imediat la conținutul său pe principiul că oferindu-se cercetarea în mod liber, la dispoziția publicului, se susține un inter-schimb global mai amplu de cunoștiințe.

4. VĂ RUGĂM SĂ COMPLETAȚI ÎN MODELUL FORMAT WORD AL REVISTEI DE NEUROLOGIE ȘI PSIHIATRIE A COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA!

*
* *

1. AIMS AND SCOPE

The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry is a peer-reviewed journal that considers articles on all aspects of the prevention, diagnosis, treatment, management of neurologic and psychiatric disorders in children and adolescents, as well as psychotherapy, family therapy, related molecular genetics, pathophysiology and epidemiology.

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

The journal publishes the following types of articles:

- **Original Articles / Papers (Title Page, Abstract, Keywords, Introduction/ Background, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – original research, studies of high scientific value;
- **Reviews, Meta-Analyses (Title Page, Abstract, Keywords, Introduction/ Background, Discussion, Summary, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – research syntheses in a given area, evidence synthesis of different existing studies or of already existing study results;
- **Case Reports (Title Page, Abstract, Keywords, Introduction/ Background, Case Presentation, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References, Figures and Tables)** – shorter, report-limited studies of patient cases;

- **Conference Announcements, Letters to the Editor, Book Reviews** – sections that appear in the journal from time to time.

2. GUIDELINES FOR AUTHORS

The authors are requested to read the following instructions carefully and to respect them when preparing their manuscript!

2.1. General Requirements and Rules

- Manuscripts should be written in Romanian and English. An English authorized translator will edit the manuscript professionally to make sure the language is of high quality
- All manuscripts submitted are subject to peer-review – originality and quality being determined by at least 2-3 independent reviewers and it is intended that decisions on publication will be made in a timely manner after the receipt of a submitted manuscript
- The manuscripts must be sent in two copies to the Clinic of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, 7 Corbului Street, 300239, Timișoara, Romania, mentioning on the envelope "For the Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry" and in electronic format (CD, DVD) or by e-mail: office@snpcar.ro and axiniacorches@yahoo.com

2.2. Electronic and Format Requirements of the Manuscript

The manuscript should be typed, single-spaced, using the template of **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.**

The preferred format software is MS Word (97-2003, 2007), (DOC, DOCX)

– Times New Roman 12 pts, paragraph indent 0.5 cm for the text and Adobe Photoshop, PDF, Microsoft Word, PowerPoint (PPT) or Corel for the figures /diagrams and MS Excel for the charts. Images should have a resolution of at least 600 dpi. Figures that contain only photographic data and the images are best submitted in a bitmap format such as TIFF, JPEG or PNG and their final resolution should be a minimum of 600 dpi.

The text should be in single-column format and the layout of the text should be kept as simple as possible.

The pages should be numbered consecutively and organized into the following sections: **Title, Abstract and Keywords, Main text, Acknowledgments, References, Tables and Figures.**

a. Title Page

The title page should include: (1) the title of the article, short and descriptive, written clearly both in English and Romanian and should contain the topic of the article; (2) First name and last name of each author; (3) Position title and academic degree of each author;

(4) Names of departments and institutions where the authors are affiliated; (5) Institutional postal address, phone / fax numbers, e-mail of the authors;

b. Abstract and Keywords

The abstract should be presented on a separate sheet of paper, both in Romanian and English and should not be longer than 250 words.

The abstract must be structured into separate sections: **Introduction** – the context and background of the study; **Methods** – how the study was performed and statistical test used; **Results** – the main findings obtained; **Conclusions** – brief summary and implications.

No references should be cited in the abstract. The abstract must be very clear and concise because it must be able to stand-alone, often being presented separately.

Immediately after the abstract, keywords – max. 6 should be provided.

c. Main Text

The manuscript should be written clearly and concisely.

The text should be structured into the following separate sections: **Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion** and **Conclusions**

d. Acknowledgments

Place acknowledgments, including information on grants received, on the sources of funding for the manuscript preparation before the references, in a separate section, on a separate page.

Please, also acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition, analysis of data, or anyone who was involved for the manuscript preparation, but who does not meet the criteria for authorship.

e. References

References should be indicated by consecutive numbers in square brackets and should be cited in consecutive order of their appearance in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa).

List the names of all the authors. The References will contain: the surname and the initials of the name of the authors, the title, source (Journal names should be abbreviated according to "Index Medicus"), year, volume and page numbers; the paper should contain recently published papers. The References of books will contain: the surname and initials of the name of the authors, the title of the book, the publishing house, the city where it was published, the year and the page or the pages of the reference

The references should be typed in the following (Vancouver) style:

Examples of the **Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry** reference style:

Article within a journal

Nussbaum L, Gradinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suciu L, Stefanescu R, Puiu M - The Response to Atypical Antipsychotic Drugs in Correlation with the CYP2D6 Genotype:
Clinical Implications and Perspectives. Farmacia, 2014, 62 (6):1191-1201

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical Implications of Dysregulated Cytokine Production. Dig J Mol Med. 2000; doi: 10.1007/s801090000086

Article within a journal supplement

Nussbaum L, Nussbaum LM. A 10 Year Prospective Study on Childhood Onset Psychoses. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8 Suppl 1 : 71.

Book Chapter or an article within a book

Nussbaum L. Child and Adolescent Psychotic Disorders. In: Treatise Of Developmental Child and Adolescent Psychiatry, Artpress, Timisoara, 2008, p. 334 – 375.

Complete book authored

Nussbaum L., Nussbaum LM. The Management of Child and Adolescent Psychoses. Artpress, Timisoara, 2012.

f. Tables and Figures

Tables and Figures must be typed, on separate pages, one per sheet, at the end of the manuscript.

The Figures must be numbered and mentioned in the text, in the order they appear, using Arabic numbers and Roman numbers must be used for the Tables. The descriptive titles and legends of the illustrations must allow a full understanding of their significance. Mark the appropriate position of a figure/ table in the text.

3. PUBLICATION AGREEMENT AND COPYRIGHT NOTICE

Submission of an article implies that the work described has not been published previously, except in the form of an abstract, that it is not under consideration for publication elsewhere and that its publication is approved by all authors. The authors should submit only data that have arisen from human or animal experimentation carried out in an ethically proper way by following the existing guidelines.

Our policy is based on Romanian Data Protection Law, patient's rights law and the traditions of medical ethics: obtaining the informed consent, respecting confidentiality.

Open Access Policy

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

4. PLEASE COMPLETE THE ROMANIAN JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT NEUROLOGY AND PSYCHIATRY WORD TEMPLATE!

FORMULAR DE ÎNSCRIERE ÎN SNPCAR
REGISTRATION FORM IN RSCANP

SOCIETATEA DE NEUROLOGIE ŞI PSIHIATRIE A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI DIN ROMÂNIA

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

NUME (LITERE DE TIPAR) _____

PRENUME _____

DOMICILIU (ADRESĂ FIXĂ) _____

_____

COD CU 6 CIFRE _____

LOCALITATE _____

REZIDENT SPECIALITATEA _____

PERIOADA DE REZIDENȚIAT _____

MEDIC SPECIALIST / PRIMAR _____

PROFESIUNI ASOCIATE _____

ACREDITARE PROFESIONALĂ _____

FUNCȚIE UNIVERSITARĂ _____

GRAD ŞTIINȚIFIC _____

TELEFON _____

FAX _____

E-MAIL _____

Doresc să devin membru al SNPCAR şi mă angajez să respect prevederile statutului Societății.
Taxa de înscriere este 10 EURO la cursul BNR al zilei în care se face plata.

Data ..... Semnătura.....

SE DEPUNE LA SECRETARIATUL SNPCAR:

STR. CORBULUI NR. 7, COD 300239 - TIMIŞOARA

Rugăm să anunțați orice schimbare de domiciliu pentru evidența corectă a membrilor SNPCAR.