

**COMPENDIUM  
DE DIAGNOSTIC AL  
SINDROAMELOR EPILEPTICE LA COPII**

CHIȘINĂU, 2023

0

**COMPENDIUM**  
**DE DIAGNOSTIC AL**  
**SINDROAMELOR EPILEPTICE LA COPII**

CHIȘINĂU  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2023

CZU 616.853-053.2-07(075)

H 12

Aprobat la ședința consiliului de Management al Calității  
proces-verbal nr. 2 din 29.12.23

**Autori:**

*Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Groppa Stanislav*

**Coautori:**

*Feghiu Ludmila, Istratuc Irina, Capestru Elena, Constantin Olga,  
Calistru Iulia, Ciupac Silvia*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA  
**Hadjiu, Svetlana.**

Compendium de diagnostic al sindroamelor epileptice la copii / Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Groppa Stanislav ; coautori: Feghiu Ludmila [et al.]. – Chișinău : CEP *Medicina*, 2023. – 58 p. : fig., tab.

Aut. indicați pe verso f. de tit. – 185 ex.

ISBN 978-9975-82-352-4.

616.853-053.2-07(075)

H 12

ISBN 978-9975-82-352-4

© CEP *Medicina*, 2023

© Hadjiu Sv, Calcii C, Groppa S., 2023

## CUPRINS

Cuvânt înainte4

1. STATUS EPILEPTICUS5
2. SINDROMUL WEST17
3. SINDROMUL DRAVET24
4. SINDROMUL DOOSE34
5. SINDROMUL LENNOX-GASTAUT45
6. SINDROMUL LANDAU-KLEFFNER54

## Cuvânt înainte

Ghidul de diagnostic are menirea de a ajuta medicii la recunoașterea crizelor epileptice la copil, să conceptualizeze unele sindroame epileptice cu debut la vârstele mici, la fel, să surprindă specialiștii cu strategii clinice de detecție și intervenție precoce, care se impun în diferite sindroame epileptice.

Ghidul de diagnostic va servi ca suport de ghidare zilnică a medicilor și punct de reper în ameliorarea cunoștințelor legate de problemele de sănătate ale copilului, contribuind la ameliorarea tratamentului sindroamelor epileptice și statusului epileptic la copii.



## ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

<i>ACTH</i>	Hormonul adrenocorticotrop
<i>ADHD</i>	Tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate
<i>CF</i>	Convulsii febrile
<i>CGTC</i>	Convulsii generalizate tonico-clonice
<i>CST</i>	Complex de scleroză tuberoasă
<i>CSWS</i>	Epilepsie cu vârf unde continui în timpul somnului
<i>DEP</i>	Descărcări epileptiforme periodice
<i>EEG</i>	Electroencefalografia
<i>EMA</i>	Epilepsia miotonico-atonică
<i>EMG</i>	Electromiografia
<i>EP</i>	Epilepsia
<i>LCR</i>	Lichid cefalorahidian
<i>ILAE</i>	Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei
<i>MAE</i>	Medicația antiepileptică
<i>NREM</i>	Somnul fără mișcări oculare rapide
<i>PET</i>	Tomografie cu emisie de pozitroni
<i>PL</i>	Puncție lombară

<i>RMN</i>	Rezonanța magnetică nucleară
<i>SE</i>	Status epilepticus
<i>SEC</i>	Status epileptic convulsiv
<i>SEES</i>	Status epileptic electric în somn
<i>SENC</i>	Status epileptic non-convulsivant
<i>SD</i>	Sindromul Dravet
<i>SLG</i>	Sindromul Lennox-Gastaut
<i>SMEI</i>	Epilepsia mioclonică severă a copilăriei
<i>SNC</i>	Sistem nervos central
<i>SNV</i>	Stimularea nervului vag
<i>SPECT</i>	Tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici
<i>SUDEP</i>	Moarte subită în epilepsie (sudden, unexpected death of someone with epilepsy)
<i>SW</i>	Sindrom West
<i>SLK</i>	Sindromul Landau-Kleffner
<i>SmE</i>	Sindroame Epileptice
<i>TC</i>	Tomografia computerizată cerebrală
<i>TSA</i>	Tulburări de spectru autist

## 1. STATUS EPILEPTICUS

### DEFINIȚII

**Statusul epileptic** (definiția aprobată 2015) este o condiție care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de rezolvarea crizelor sau de inițierea unor mecanisme, care duc la crize anormal prelungite (după punctul de timp t1). Este o condiție, care poate avea consecințe pe termen lung (după punctul de timp t2), inclusiv moartea neuronală, leziunile neuronale, și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata crizelor. Această definiție este conceptuală, cu două dimensiuni operaționale: prima este durata crizei și punctul de timp (t1, la 5 min), peste care criza ar trebui să fie considerată ca „activitate ictală continuă.” Al doilea punct de timp (t2, la 30 min) este timpul crizei desfășurate, după care există un risc de consecințe pe termen lung. **Statusul epileptic convulsiv generalizat (definiție operațională)** este o condiție de criză continuă  $\geq 5$  minute sau două sau mai multe crize discrete între care există o recuperare incompletă a conștienței

**Statusul epileptic convulsiv generalizat (definiție conceptuală)** se referă



la o condiție în care există o defecțiune a factorilor „normali” care servesc pentru rezolvarea unei CGTC tipice.

**Status epileptic nonconvulsiv** este un termen folosit pentru a desemna un spectru de condiții în care activitatea epileptică la electroencefalografie este prelungită și rezultată în simptome clinice nonconvulsive și/sau modificari de comportament, modificări ale proceselor mentale de bază asociate cu descărcări epileptiforme continue la EEG.

**Status epileptic refractar** este definit ca SE, care nu răspunde la tratamentul standard, cum ar fi benzodiazepinele de linia I urmată de o altă MAE de linia a-II-a (ex. Diazepamum+Phenytoinum).

**Status epileptic superrefractar** – SE care continuă sau re apare timp de 24 de ore sau mai mult după debutul terapiei cu anestezice i/v, inclusiv acele cazuri în care SE re apare pe durata reducerii sau retragerii anesteziei.

## **ETIOLOGIA**

Particularități importante la copil:

- (1) Se întâlnește mai frecvent SE acut simptomatic.
- (2) Convulsiile febrile prelungite – cea mai frecventă cauză de SE.

### **SE poate apărea secundar:**

1. Convulsiilor febrile prelungite (se caracterizează prin): – SE convulsivant generalizat (SEGC); – copil fără antecedente neurologice, - vârsta cuprinsă între 6 luni - 5 ani; – apare în timpul unui episod de febră > 38°C, în absența semnelor de neuroinfecție.

2. SE acut simptomatic care apare la un: – pacient fără antecedente neurologice; – în interval de 1 săptămână de la o injurie neurologică sau disfuncție metabolică: infecție a SNC, boli metabolice, traumă, hipoxie, infecția sistemică, toxice, boală cerebrovasculară.

3. SE simptomatic tardiv care apare: – în absența unei injurii neurologice acute, dar după un istoric de injurie neurologică mai veche de 1 săptămână.

4. SE acut simptomatic cu antecedente neurologice („acute on remote”) care apare: – în interval de 1 săptămână de la o injurie neurologică sau boală febrilă; – la un copil cu antecedente neurologice.

5. SE asociat epilepsiei idiopatice (genetice): – status epileptic nesimptomatic (neasociat unei injurii neurologice sau disfuncții metabolice), apare la pacientul diagnosticat anterior cu epilepsie sau – al doilea episod de

status epileptic nesimptomatic; pacientul va fi diagnosticat ulterior cu epilepsie.

Convulsii fără o etiologie identificabilă.

**Semne clinice de alarmă a acceselor convulsive/pericol pentru viața:** riscul de a face SE, anoxie, aspirație sau traumatism secundar pierderii de conștiință, stop respirator consecutiv MAE, afecțiuni cardiovasculare, edem cerebral acut, leziuni neuronale și encefalopatie hipoxemică.

**Examen paraclinic:** hemoleucograma, examenul sumar al urinei, biochimia sângelui, ionograma, monitorizare electrocardiografie, EEG, CT cerebrală (dacă este cazul), puncție lombară (dacă este cazul).

## CLASIFICARE

*Tabelul 1*

### Clasificare statusului epileptic după ILAE, anul 2015 (Trinka E.)

<b>A. Cu semne motorii proeminente</b>	<b>B. Fără semne motorii proeminente</b>
<i>1. SE convulsiv</i> a. Convulsiv generalizat b. Cu debut focal și evoluție în convulsivant bilateral	<i>1. SENC cu comă</i> <i>2. SENC fără comă</i> a. Generalizat – Status de absențe tipice

<ul style="list-style-type: none"> <li>c. Nedeterminat ca convulsivant sau nonconvulsivant</li> <li>2. <i>SE mioclonic</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cu comă</li> <li>b. Fără comă</li> </ul> </li> <li>3. <i>SE focal motor</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Crize focale motorii repetitive</li> <li>b. Epilepsia partialis continua</li> <li>c. Status adversiv</li> <li>d. Status oculoclonic</li> <li>e. Pareză ictală</li> </ul> </li> <li>4. <i>SE tonic</i></li> <li>5. <i>SE hiperkinetic</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Status de absențe atipice</li> <li>– Status de absențe mioclonice</li> <li>b. Focal <ul style="list-style-type: none"> <li>– fără afectarea conștiinței (aura continuă, cu semne vegetative, sensorii, vizuale, olfactive, gustative, emoționale sau auditive)</li> <li>– status afazic</li> <li>– cu afectarea conștiinței</li> </ul> </li> <li>c. Nedeterminate ca focale sau generalizate <ul style="list-style-type: none"> <li>– SE autonom</li> </ul> </li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**După corelarea EEG:** 1. **Localizare:** generalizat (inclusiv paterne sincrone bilaterale), lateralizat, bilateral independent, multifocal). 2. **De-numirea patternului:** descărcări periodice, activitatea delta ritmică sau spike-undă lentă/unda ascuțită-undă lentă plus subtipurile. 3. **Morfologie:** ascuțimea, numărul de faze (de exemplu, morfologie trifazică), amplitudinea absolută și relativă, polaritatea. 4. **Caracteristici legate de timp:** prevalența,

frecvența, durata, durata zilnică a pattern-ului și indexului, debutul (brusc vs. treptat) și dinamica (în evoluție, fluctuant sau static). 5. **Modulare**: spontan sau indus de stimuli. 6. **Efectul intervenției (medicamentului) asupra EEG**

**După vârstă**: 1. Neonatal (până la 30 de zile). 2. Vârstă fragedă (1 lună până la 2 ani). 3. Copilărie (de la 2 până la 12 ani). 4. Adolescență și vârsta adultă (de la 12 la 59 de ani). 5. Vârstnici (cu vârsta  $\geq 60$  de ani).

#### **Abordarea terapeutică a convulsiilor:**

1. În plus față de observație și monitorizarea vizuală cu ECG și oximetrie, trebuie să fie reevaluate și documentate frecvent semnele vitale și starea neurologică (vezi *Tabelul* standard relevant de observație pediatrică / standard de urgență pediatrică).
2. Respectarea principiilor de tratament anticonvulsivant medicamentos:
  - administrarea rapidă a medicației anticonvulsivante;
  - utilizarea unei doze corecte de MAE;
  - respectarea modului de administrare corect;
  - se recomandă evitarea dozelor mici și frecvente sau dozele individuale insuficiente (acestea prelungesc timpul în care se atinge nivelul

terapeutic);

- după fiecare doză de MAE se face monitorizarea stării la fiecare 5 min în timp ce criza continuă și la fiecare 15 min după o criză până când nivelul de conștiență revine la normal. (Starea se monitorizează continuu în primele 6-12 ore de la criza convulsivă pentru a decela precoce eventuale recurențe. Excepție: convulsiile febrile simple)
- decizia de a trece la o terapie de linie superioară se va lua în timp util.

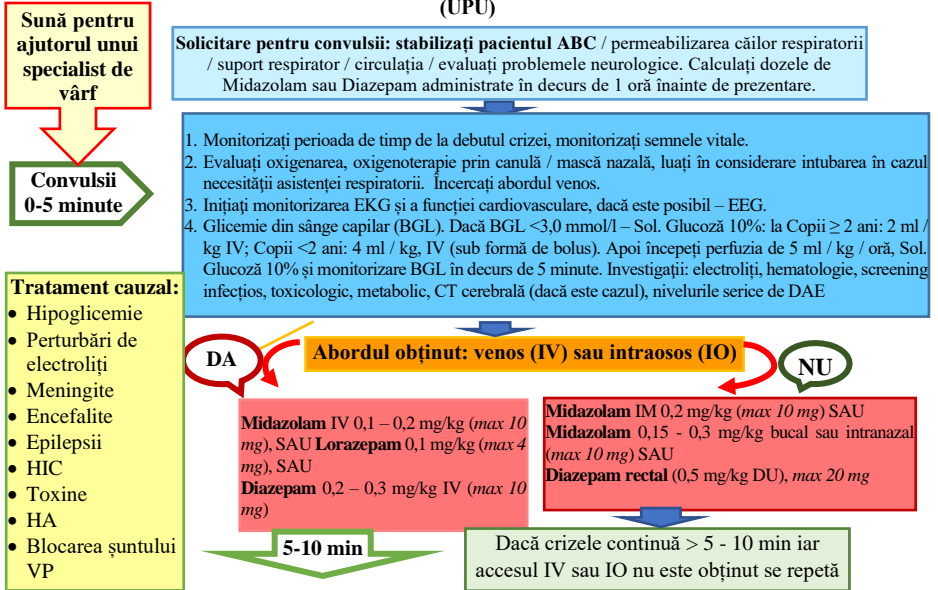
3. Cele mai frecvente erori în tratamentul aplicat pacientului cu convulsii:

- subdozajul medicamentos,
- intervalul prea mare dintre doze,
- alegerea greșită a medicamentului,
- alegerea greșită a căii de administrare.

**Criterii de spitalizare:** copil sugar și de vârstă mica, SE de orice tip, crize convulsive asociate cu alte urgențe medico-chirurgicale majore.

# ALGORITM DE TRATAMENT

## Algoritm de tratament al convulsiilor la copil (UPU)



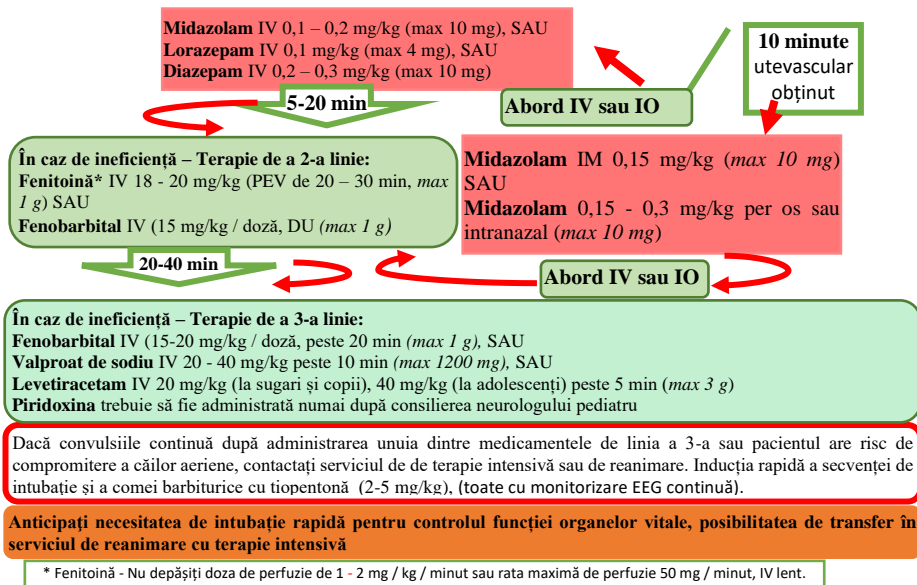


Fig. 1. Algoritm de tratament a SE PCN după Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel (după ghidul Societății Americane).



Tabelul 2

**TERAPIE ANTICONVULSIVANTĂ LA COPII (tratamentul de urgență)**

**PCN Managementul convulsiilor la copil (Hadjiu Svetlana, Revenco Nineli)**

Medicație	Doza	Viteza de administrare	Efecte adverse
<b>Midazolam</b> Clasa I, Nivel A	0,15-0,3 mg/kg ( <i>max 10 mg</i> )	per os / intra-nazal	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Midazolam</b> Clasa I, Nivel A	0,1-0,2 mg/kg ( <i>max 10 mg</i> )	Intravenos (IV)/ Intraosos (IO)/ Intramuscular	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Lorazepam</b> Clasa I, Nivel A	0,1 mg/kg ( <i>max 4 mg</i> ),	Intravenos (IV)/ Intraosos (IO)/	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Diazepam</b> Clasa IIa, Nivel A	0,2 – 0,3 mg/kg iv 0,5 mg/kg intrarectal	IV, io în 2-5 min pt. a preveni apneea – 2-3 doze	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare (mai mult decât Midazolamul)
<b>Fenitoină</b> Clasa IIb, Nivel A	18-20 mg/kg - prima doză, PEV de 20-30 min., cu monitorizare ECG	IV, IO diluat în 0,9% clorură de sodiu viteza maxima de administrare 1 mg/ kg/min Nu depășiți 1-2 mg / kg / minut la copii (sau	Hipotensiune arterială, bradicardie, aritmie cardiac

		viteză maximă de perfuzie 50 mg / minut	
<b>Fenobarbital</b> Clasa IIb, Nivel A	15-20 mg/kg (max 1 g)	IV, IO	Depresie respiratorie (mai ales dacă s-a utilizat o benzodiazepină), hipotensiune arterială, sedare
<b>Valproat de sodiu</b> Clasa IIb, Nivel A	20-40 mg / kg timp de 3-5 minute, apoi perfuzie de 1-5 mg / kg / oră	iv, io	– hipotensiune arterial – hepatotoxicitate * Atenție la copil mai mic de 3 ani cu tulburare mitocondrială sau antecedente familiale de insuficiență hepatică din cauza riscului de encefalopatie acută cu disfuncție hepatică.
<b>Levetiracetam</b> Clasa IIb, Nivel C	20 mg/kg (max 1 g) la sugari și copii 40 mg/kg (max 3 g) la adolescenți PEV în 15 min.	Iv, io Poate fi diluat în sol. NaCl 0,9% sau sol. glucoză 5%	

## 2. SINDROMUL WEST

### DEFINIȚIE.

Spasmele infantile, cunoscute și sub numele de Sindromul West reprezintă o epilepsie infantilă severă. Acest sindrom se caracterizează prin triada:

- Spasme infantile, un tip specific de convulsii care debutează în primul an de viață;
- Regresia în dezvoltare sau pierderea reperelor de dezvoltare;
- Un model foarte neregulat de activitate cerebrală, care la electroencefalografie (EEG) se manifestă prin hipsaritmie.

#### **CLASIFICARE.**

- structurală
- genetică
- infecțioasă
- metabolică
- imună sau necunoscută

#### **MANIFESTĂRI CLINICE**

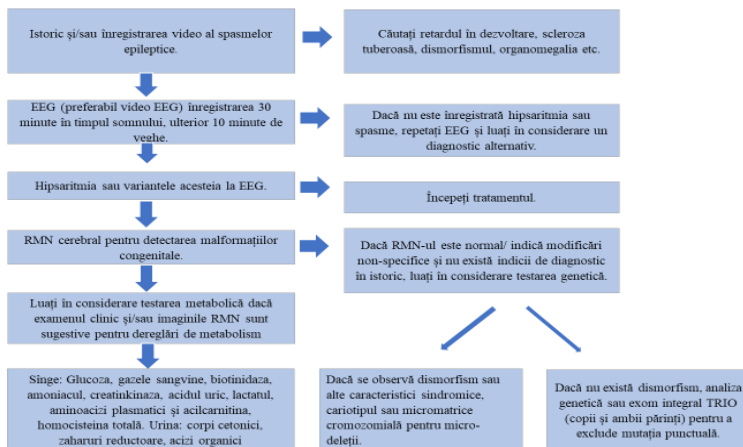
Spasmele epileptice încep cu o contracție bruscă, rapidă, tonică a trunchiului și membrelor cu ulterioară relaxare a musculaturii, aceste mișcări se intensifică treptat 0,5-2 secunde. Conracțiunile durează 5-10 secunde. Intensitatea spasmelor poate varia de la o înclinare subtilă a capului pînă la contracții puternice a corpului. Spasmele infantile apar deobicei în grupuri, sunt deseori compuse din

cîteva zeci de spasme, fiecare fiind separate de 5-30 de secunde. Spasmele apar frecvent chiar înainte de somn sau la trezire. Pot fi observate în timpul somnului, deși acest lucru este rar. Spasmele pot fi flexorii, extensorii sau un amestec de flexie și extensie.

## **DIAGNOSTIC**

- Majoritatea simptomelor din SW apar sub formă de spasme izolate nerecunoscute de părinți, organizate apoi în salve repetitive, iar algoritmul de conduită (fig.1) sistematizează pașii necesari unui clinician în stabilirea diagnosticului de SW;
- Constatarea EEG caracteristică pentru a diagnostica SI este un model cunoscut sub numele de hipsaritmie. Acest tipar cuprinde „unde foarte înalte, aleatorii, lente și vârfuri în toate zonele corticale.” Picurile pot apărea într-o manieră generalizată, dar nu sunt niciodată ritmice sau organizate. Celelalte modele interictale observate pe EEG la un pacient cu SI sunt vârfurile focale sau multifocale și undele ascuțite, încetinirea difuză sau focală, exploziile paroxistice lente sau rapide și modelele de vârf și unde lente;

- Imagistica cerebrală (CT / RMN);
- Testarea genetică;
- Testarea metabolică.



**Fig. 1. Algoritm de conduită în SW după Asociația de Neuropediatrie (AOCN) - Societatea Indiană a Epilepsiei.**

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Epilepsia la copii cu retard mental;
- Encefalopatii epileptice și epileptiforme;
- Mioclonia benignă la vârsta fragedă;
- Epilepsia mioclonic-astatică.

*Tabel*

## TRATAMENT

	<b>Calea de administrare</b>	<b>Doza</b>
<b>ACTH</b>	<i>i/m</i>	<i>Schema 1:</i> 40 UI/zi, dacă spasmеle nu se stopează timp de 2 săptămâni, doza se crește câte 10 UI săptămânal până la stoparea acceselor sau până la doza maximă 80UI/zi. Durata tratamentului: se continuă încă o lună după stoparea acceselor. <i>Schema 2:</i> 150 UI/m <sup>2</sup> /zi, în 2 prize. Cu scădere treptată dimp se 2-4 săptămâni. Dacă accesele continuă pe doze maxime, se recomandă de introdus acidul valproic sau nitrazepam.

		În cazul în care accesele se reînnoiesc după scăderea dozei sau după stoparea ACTH, preparatul se reintroduce în doza efectivă. Dacă spasmul este controlabil ACTH se continuă nu mai puțin de o lună.
<b>Metilprednizolon</b>	<i>i/v</i>	Ziua 1-3: Metilprednisolon 30mg/kg/zi, <i>i/v</i> Ziua 4-7: Prednisolon 2mg/kg/zi, <i>per os</i> Ziua 8-14: Prednisolon 1 mg/kg/zi, <i>per os</i> .
<b>Prednizolon</b>	<i>Per os</i>	40-60 mg/zi, 14 zile
<b>Dexametazon</b>	<i>i/m</i>	<i>Schema 1:</i> 0,3- 0,5mg/kg/zi, 10 injecții, <i>i/m</i> , apoi 5 injecții peste o zi, apoi 5 injecții peste 2 zile. <i>Schema 2:</i> 20mg <i>i/v</i> , 3 zile, apoi 5 cure câte 3 zile, cu interval de 4 săptămâni.
<b>Hidrocortizon</b>	<i>Per os</i>	15 mg/kg/zi, 14 zile apoi scăderea cu 2mg/kg săptămânal. Doza de susținere 2 mg/kg/zi, 1-3 luni

Preparatul antiepileptic	Mod de administrare	Doza
--------------------------	---------------------	------

<b>Vigabatrin</b>	<i>Per os</i>	Doza inițială 50mg/kg/zi, cu creșterea treptată a dozei cu 50 mg/kg/zi, fiecare 48 ore. Doza maximă 200 mg/kg/zi. Doza de întreținere 100-150 mg/kg/zi, în 2 prize. Durata administrării 2-3 luni.
Preparatul antiepileptic	Mod de administrare	Doza
<b>Piridoxin</b>	<i>Per os</i> <i>i/v</i>	30mg/kg/zi 20-100 mg/kg

### Preparate de linia a II-a

Preparatul antiepileptic	Mod de administrare	Doza
<b>Acid valproic</b>	<i>Per os</i>	Doza de inițiere 15-20 mg/kg/zi Doza de întreținere 30-80mg/kg Creșterea dozei cu 5-10mg/zi
<b>Topiramata</b>	<i>Per os</i>	Doza de inițiere 1-3 mg/kg/zi Doza de întreținere 5-9 mg/kg/zi Creșterea dozei cu 1-3mg/kg săptămânal sau 1-3mg/kg la 2 săptămâni
<b>Levetiracetam</b> <b>Zonisamid</b>	<i>Per os</i> <i>Per os</i>	Doza medie zilnică 30-40 mg/kg. Doza maximă 60 mg/kg. Doza medie zilnică 3-10mg/kg/zi



<b>Benzodiazepine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lonazepam</li> <li>• Clobazam</li> </ul>	<i>Per os</i>	Doza de inițiere 0,01-0,3 mg/kg/zi, în 3-4 prize Creșterea dozei cu 0,02mg/kg/săptămânal. Doza de inițiere 5mg/zi Doza de întreținere 0,25- 1mg/kg/zi Creșterea dozei cu 5-10mg/zi/săptămânal.
<b>Imunoglobuline</b>	<i>i/v</i>	100-500 mg/kg/zi, 3 zile.

Dietoterapia – dieta ketogenă

Tratament chirurgical.

## **PRONOSTICUL**

Prognosticul Sindromului West este foarte variabil, variind de la recuperare completă fără sechele neurologice reziduale până la epilepsie rezistentă la tratament asociată cu întârziere severă în dezvoltare.

## **3. SINDROMUL DRAVET**

### **DEFINIȚIE**

Sindromul Dravet (SD) reprezintă o Encefalopatie Epileptică și de Dezvoltare (EED) rar și sever caracterizat prin epilepsie refractară, cu debut în

perioada infantilă (I an de viață). Include multiple tipuri de accese convulsive, sensibilitate la hipertermie, tulburări cognitive și comportamentale asociate des cu tulburări motorii specifice.

**EPIDEMIOLOGIE** SD în prezent descrie o incidență de 1:20000 până la 1:40000 populație.

**ETIOLOGIE** Mutația în gena SCN1A care codifică canalele de sodiu, situat pe cromozomul 2q24 are un rol dominant în patogeneza SD, asociind peste 100 de mutații diferite. Majoritatea acestor mutații sunt *de novo*.

**Manifestările clinic SD** de obicei, debutează în primul an de viață, la un copil somatic sănătos, cu accese convulsive febrile sau afebrile prelungite, focale (de obicei hemiclonice) și generalizate tonico-clonice, frecvent asociate cu primul puseu febril după vaccinare, evolutiv pot apărea și alte tipuri de accese convulsive. Primul acces convulsiv este de obicei de durată mai lungă decât a un acces convulsiv febril simplu și frecvent poate evolua spre status epileptic (SE).

**Factorii triggeri** sunt puseul febril, băile fierbinți (care cresc temperatura corporală), culori aprinse, lumina zilei etc. O parte din pacienții pediatrici pot manifesta accese focale mioclonice minore afebrile care pot preceda accesul

convulsiv propriu-zis înainte cu câteva zile sau chiar săptămâni.

**Criteriile de diagnostic clinic** includ cel puțin 4 dintre următoarele elemente:

1. Dezvoltarea cognitivă și motorie normală sau aproape normală înainte de debutul crizelor convulsive;
2. Două sau mai multe convulsii febrile sau afebrile înainte de vârsta de 1 an;
3. Istoricul crizelor convulsive include prezența convulsiilor tonico-clonice mioclonice, hemiclonice sau generalizate;
4. Două sau mai multe crize convulsive cu o durată mai mare de 10 min;
5. Eșecul terapiei medicamentoase antiepileptică de primă linie cu prezența crizelor convulsive continue după vârsta de 2 ani.

Alte semne ale SD includ convulsii asociate cu prima febră cel mai frecvent febra postvaccinală (asocierea primei crize convulsive după prima febră postvaccinare), băi fierbinți sau temperaturi calde; încetinirea dezvoltării, stagnarea sau regresia după primul an de viață; probleme de comportament și întârzierea vorbirii.

**Scor clinic evaluat de medicul neurolog pediatru în SD:**

- ✓ Debut –  $\leq 7$  luni (5-8 luni);
- ✓ Număr total de crize –  $\geq 5$ ;
- ✓ Hemiconvulsii – 3;
- ✓ Crize focale – 1;
- ✓ Crize mioclonice – 1;
- ✓ Crize prelungite – 3;
- ✓ Crize induse de apă caldă – 2.

**Interpretare scor:**

1. Dacă se obține un scor clinic de risc de  $\geq 6$  trebuie luată în considerare testarea genetică;
2. Dacă scorul de risc global calculat este  $\geq 7$  sunt evidențe semnificative pentru diagnosticul de SD.

**Investigații paraclinice (de laborator):** hemoleucograma, biochimia desfășurată a sângelui, examenul sumar al urinei, ionograma pentru a exclude alte cauze ale epilepsiei.

**Testarea genetică** - indentificarea mutațiilor la nivelul genelor: SCN1A - *Standard de aur.*

**Electroencefalograma (EEG):** *Activitatea de fond* în SD la debut nu relevă modificări. Inițial poate fi observată încetinirea post-ictală, iar încetinirea difuză poate apărea în timp. *Interictal:* 2-5 ani se observă descărcări generalizate de vârf și undă multifocale. *Activare* prin diverși stimuli (fotosensibilitate) precipită apariția undelor vârf-undă generalizate, cu sau fără evenimente clinice asociate (crize atipice de absență și/sau crize mioclonice). Fotosensibilitatea poate fi prezentă în copilărie și se observă la toate vârstele. Abnormalitățile EEG sunt intensificate la privarea de somn. *Ictal* EEG variază în funcție de tipul de criză.

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau Tomografia computerizată cerebrală (TC)** – se efectuează pentru excluderea altor cauze, deoarece în SD examenul imagistic este normal.

### **Managementul și algoritm de tratament în SD:**

**Obiectivul principal al tratamentului este reducerea frecvenței crizelor!**

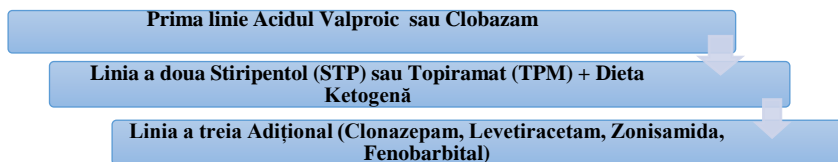
Și include:

- Tratamentul anticonvulsivant complex pe termen lung (Fig.1 Terapia MAE în SD., Fig.2 Algoritm de tratament S.Gataullina, O.Dulac (2017) ;
- Tratament simptomatic pentru protecția funcțiilor respiratorii,

gastrointestinale, cardiace) – se utilizează Protocoalele Clinice Naționale privitor la problema existentă);

- Psihoterapia cu copilul și părinții acestuia;
- Dietoterapia (Dieta Ketogenică);
- Ocupații logopedice;
- Tratatament chirurgical la necesitate (complicații ortopedice etc).

### TRATAMENTUL MEDICAMENTOS:



*Fig.1. Terapia MAE în SD.*

**Medicație de elecție în SD-** *Stiripentol/ Cannabidiol/ Fenfluramina* cu eficacitate demonstrată clinic.

**Terapia genică** (ETX101) este în curs de cercetare, la fel și Soticlestat,

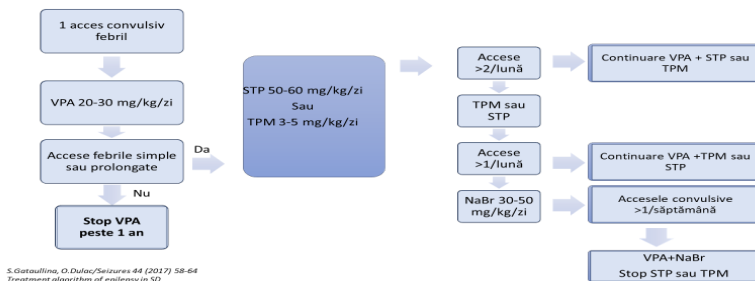


Fig.2. Algoritmul de tratament în SD (2017).

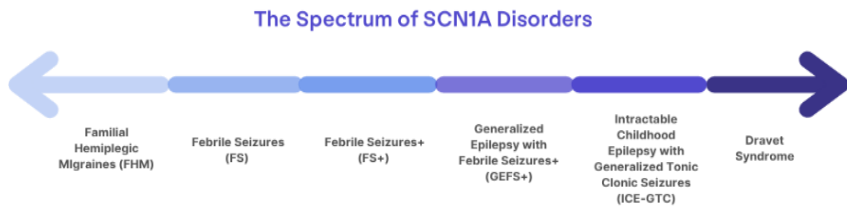
Lorcaserin, Trazodon, Clemizol.

**!!!Antiepileptice contraindicate** *Carbamazepina* și analogii săi (*Oxcarbazepina* și *Eslicarbazepina*), *lamotrigina*, *Fenitoina*, *Lacosamida* care agravează tabloul epileptic. Alte medicamente care trebuie evitate sunt *vigabatrina*, *tiagabina*, *pregabalina* și *gabapentina*.

Diagnosticul diferențial în SD este destul de complex (fig.3). Iar în primul an de viață este prioritar de a fi diferențiate 4 cauze ale acceselor convulsive care include *crizele febrile prelungite*, *Epilepsia Sugarului cu crize focale*

migratorii, mutație X-lincată protocadherin 19 (*X-linked protocadherin 19 mutations*) și alte epilepsii focale.

### Diagnosticul diferențiat în SD:



**Fig.3** Spectrul de afecțiuni ce includ modificări la nivelul genei SCN1A după ILAE.

Odată ce primele crize clonice din SD sunt adesea asociate cu febra totodată și posibilă stabilire a diagnosticului precoce de **Crize febrile**, distincția față de CF este deosebit de relevantă. Deci, în SD: accesele convulsive au debut timpuriu, înainte de vârsta de 1 an, frecvent focale/unilaterale clonice,



prelungite cu tendința spre reparație, chiar și pe fondalul medicație antiepileptice.

***Epilepsia Sugarului cu crize focale migratorii*** accesele convulsive sunt focal motorii cu diversă topografie, debut până la vârsta de 6 luni a sugarului, frecvent chiar în I lună de viață. Crizele sunt aproape continui, refractare la tratamentul antiepileptic. Asocierea rapidă a întârzierii severe în dezvoltare. EEG interictal relevă schimbări în activitatea theta cu schimbarea localizării. Este detectată cel mai frecvent mutația în gena KCNT1, dar uneori și TBC1D24, SCN8A, SLC12A5, SCN2A, SCN1A.

***Mutație X-linkată protocadherin 19 (X-linked protocadherin 19 mutations)*** la fetițe cu tablou clinic similar SD însă fără mutația în gena SCN1A dar cu mutația PCDH19 X-linkată. Cele mai relevante elemente în stabilirea diagnosticului sunt: debut 6-36 luni, cu predominanța acceselor focale în serie (clustere), care tind spre remisie în perioada copilăriei, cu asocierea manifestărilor afective, rar fotosensibilitate.

## **EVOLUȚIA BOLII**

- Persoanele cu SD au un risc crescut de SUDEP (Sudden unexpected

death in Epilepsy-Deces prin moarte subită inexplicabilă în epilepsie), și se confruntă și cu alte condiții morbide care trebuie, de asemenea, tratate și monitorizate cu atenție;

- Copiii cu SD nu vor depăși evoluția benignă a bolii, care le afectează calitatea vieții.

## PROGNOSTIC

- Nefavorabil în majoritatea cazurilor. Toți pacienții au convulsii rezistente la MAE de prima linie, care tind a persiste toată viața.
- Convulsiile mioclonice sunt foarte rezistente la terapie iar o perioadă mai lungă de recurență a acestora este asociată cu afectarea mai severă neuropsihiatrică.
- **Retardul mental** este constant alături de alte simptome neurologice, precum **ataxia și spasticitatea**. Convulsiile sunt de lungă durată, SE și recurență mare a episoadelor, mai ales în primii ani de viață, deteriorează funcțiile creierului contribuind la apariția și accentuarea tulburărilor neurologice ale acestor pacienți.

**MORTALITATEA în SD.** Moartea subită este prezentă frecvent la

pacienții cu SD, studiile demonstrează că fenomenul morții subite este în relație cu exacerbarea activității parasimpatice, care apare după o criză convulsivă generalizată sau SE cu bradicardie severă și disfuncție ventriculară care poate fi letală.

#### 4. SINDROMUL DOOSE

##### DEFINIȚIE

**Sindromul Doose (SD)** a fost redefinit de către ILAE: „**epilepsia cu convulsii mioclonico-atonice**” (EMA) și clasificat recent drept unul dintre cele **5 sindroame incluse în grupul de encefalopatii epileptice de dezvoltare**. **Epilepsia mioclonico-atică** este o tulburare convulsivantă rară, generalizată, de etiologie genetică, caracterizată prin prezența convulsiilor mioclonic-atonice la un copil anterior sănătos, cu debut în copilărie, de obicei între 2 și 6 ani (interval: 6 luni până la 8 ani). Convulsiile tind să apară mai des dimineața decât în timpul zilei sau în timpul somnului. Apariția întârzierii în neurodezvoltare de la moderată până la severă înainte de debutul convulsiilor ar trebui să fie considerată drept o alertă pentru suspectarea diagnosticului.

## **EPIDEMIOLOGIE**

EMA are o incidență de aproximativ 1 din 10.000 de copii. Prevalența este estimată la 2% din toate epilepsiile cu debut în copilărie. Aproximativ 1 din 3 copii cu MAE au antecedente familiale de tulburări convulsive.

## **ETIOLOGIE**

La majoritatea copiilor cu EMA este suspectată o moștenire complexă cu un model poligenic după cum sugerează antecedentele familiale de epilepsie la 1/3 dintre copiii afectați. Cele mai frecvente mutații identificate la nivelul genelor au fost: SLC2A1, SCN2A/SCN1A, GABRB3, SLC6A/SLC6A1, SPTAN1.

## **MANIFESTĂRI CLINICE**

- **Crizele mioclonico-atonice („în picături”)** sunt obligatorii pentru diagnostic și se caracterizează prin contracții scurte, simetrice, asociate cu o vocalizare ușoară ducând la înclinarea capului. Fiecare contracție este urmată imediat de o pierdere bruscă a tonusului muscular care contribuie la căderea pe podea.
- **Crizele tonice** – contracție musculară generalizată tonică (extensia

capului, contracția mușchilor faciali, membrelor), conștiința alterată. Sunt rare și pot fi observate mai târziu în cursul EMA și adesea sunt predictive pentru tulburări cognitive.

- **Crize tonico-clonice generalizate** – debut brusc, cu pierderea conștiinței, pierderea bruscă a posturii, cu o perioadă scurtă de flexie tonică (10-30 sec.), ulterior – faza clonică (30-60 sec.) cu respirație stertoroasă, hipersalivare, manifestări vegetative, incontinență urinară; urmată de o perioadă variabilă de confuzie postictală.
- **Crize de absență:** prezente la jumătate dintre pacienți
  - Tipice – stoparea activității motorii, pierderea bruscă a conștiinței, tonusul prezent (menținerea posturii), se finisează brusc, lipsa confuziei sau altor dereglări de conștiință imediat după criză.
  - Atipice – continuarea activității anterioare crizei (automatisme motorii), pierderea incompletă a conștiinței, modificarea tonusului muscular, stoparea treptată a crizei, amnezie incompletă.
- **Statusul epileptic nonconvulsivant (17-40%)** – se manifestă sub formă de conștiință afectată (stupor, apatie), cu durata de la câteva ore

până la zile, cu absență atipică, elemente mioclonice și atone predominant la nivelul feței și a membrelor superioare, asociate cu salivare, tulburări de vorbire etc. Statusul epileptic nonconvulsivant recurent este asociat cu un rezultat mai puțin favorabil.

- **Tulburări de comportament (1/4 dintre pacienți):** hiperactivitate, agresivitate, tulburări de somn, ataxie (probleme de coordonare), dizartrie (vorbire neclară) sau trăsături de autism sunt de asemenea, frecvente în timpul fazei active și, de obicei, se îmbunătățesc sau se remit după ce se obține controlul convulsiilor.

### **COMPLICAȚII:**

Status epileptic

Tulburări de comportament

Tulburări cognitive

Tulburări de somn

**DIAGNOSTICUL SD este realizat în baza câtorva factori:**

<b>Criterii de includere în diagnosticul EMA:</b>	
–	Cogniția și dezvoltarea normală înainte de debutul epilepsiei;
–	Debutul epilepsiei între 2 și 6 ani (interval: 6 luni până la 8 ani);

– Crizele mioclonico-atonice sunt obligatorii însă pot fi prezente și alte tipuri: mioclonice, atonice, absențe, tonico-clonice generalizate;
– Electroencefalograma initial este normală, apoi se remarcă prezența descărcărilor cu unde vârf-polivârf, generalizate la 2-6 Hz fără descărcări focale persistente;
– Excluderea altor sindroame care caracterizează epilepsiile mioclonice;
– Nu există cauze organice sau alte cauze evidente pentru convulsii;
– Raportul dintre bărbați și femei = 2:1, cu excepția primului an de viață (1:1);
– Adesea o predispoziție ereditară;
– Status epileptic mioclonico-atic frecvent;
<b>Criterii de excludere a diagnosticului EMA:</b>
– Întârziere în dezvoltarea neuropsihică înainte de debutul epilepsiei;
– Debutul epilepsiei până la vârsta de 6 luni sau mai mare de 8 ani;
– Absența crizelor mioclonico-atonice și prezența altor tipuri: mioclonice, atonice, absențe, tonice, clonice, tonico-clonice generalizate;

– Leziune cauzală depistată la RMN;
– Prezența altor sindroame de epilepsie mioclonică;
– Existența unor cauze organice sau alte cauze evidente pentru convulsii;
– Convulsii focale/ anomalii focale persistente;
– Spasme epileptice sau Sindromul Spasmelor Epileptice Infantile până la stabilirea diagnosticului;
<b>Criterii de Alertă</b> (prezența lor ar trebui să conducă la prudență în diagnosticarea EMA și luarea în considerare a altor afecțiuni):
Crize tonice în decurs de 12 luni de la debutul epilepsiei;
Activitate paroxistică rapidă generalizată în somn;
Complexe generalizate de vârf și undă lentă de <2 Hz / hipsaritmia;
Răspuns fotoparoxistic la frecvențe joase (sugerează boala CLN2);
Întârziere în neurodezvoltare, de la moderată până la severă înainte de debutul convulsiilor;
Constatări neurologice focale la examenul neurologic; Sindrom în evoluție: EMA trebuie suspectată în cazul debutului exploziv a



multiplelor tipuri de convulsii generalizate la un copil cu vârsta cuprinsă între 6 luni-8 ani, fără alte alerte sau caracteristici de excludere;

**Investigații paraclinice (de laborator):** hemoleucograma, biochimia sângelui, examenul sumar al urinei pentru a exclude alte cauze ale epilepsiei.

**Testarea genetică** pentru indentificarea mutațiilor la nivelul genelor: SCN1A (2q24.3)/SCN1B; SLC2A1 (1p34.2); SLC6A/SLC6A1; GABRB3; SPTAN1CHD2 (15q26.1); AP2M1 (10q23.2); SYNGAP1 (6p21.32); KCNA2; NEXMIF (Xq13.3).

**Investigații instrumentale:** totuși crizele mioclonico-atonice sunt imposibil de destins fără înregistrări poligrafice EEG-EMG adecvate.

**Electroencefalograma (EEG):** fundalul EEG poate fi normal în debut. Ritmurile theta monomorfe, biparietale sunt caracteristice pentru EMA, o dată cu creșterea frecvenței convulsiilor, se poate observa o încetinire generalizată de amplitudine mare a fundalului. De obicei, se observă complexe unde-vârfuri și polivârfuri generalizate de la 2 până la 6 Hz în explozii scurte: 2-6 sec.

Înregistrările **electromiografice (EMG):** arată că potențialul mioclonic este de obicei urmat de o liniște EMG – lipsa activității, care durează până la

500 ms (crize atonice).

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau Tomografia computerizată cerebrală (TC)** – se efectuează pentru excluderea altor cauze, deoarece în EMA examenul imagistic este normal.

**DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL:**

- 1) **Epilepsia mioclonică a sugarului** – vârsta 4 luni - 3 ani; crize - mioclonii; etiologie necunoscută; prognostic favorabil; tratament - VPA, Benzodiazepine, Levetiracetam.
- 2) **Encefalopatia mioclonică în afecțiuni non-progresive** – vârsta - câteva luni - 4-5 ani; status epilepticus mioclonic (SE); etiologie - genetică (sdr. Angelman; sdr. Prader-Willi); tratament - VPA, Benzodiazepine, Levetiracetam.
- 3) **Sdr. Dravet** – vârsta - primele 18 luni; crize hemiclonice, prelungite în context hipertermic; etiologie genetică - mutație în canalul de Na, voltaj-dependent; mortalitate ridicată; dizabilitate moderat-severă; farmaco – rezistență, însă pot răspunde la preparate ca: VPA, Clobazam, dieta ketogenă.

- 4) **Sdr. Lennox-Gastaut** – vârsta 3-5 ani, crize tonice, atonice sau absențe atipice; etiologie structurală (malformații cerebrale, boli neuro-cutanate, infecțioase); dezvoltare întârziată; farmaco-rezistență, politerapie cu Felbamat, Lamotrigină, Topiramat, dietă ketogenică.
- 5) **Epilepsia benignă cu vârful centro-temporale (Rolandică)** – vârsta 7-8 ani; activitate motorie facială unilaterală cu salivație, sunete stranii; etiologie - structurală, genetică; remisiune până la 13 ani; tratament - Carbamazepina, Oxcarbazepină, Fenitoină, VPA, Levetiracetam.
- 6) **Encefalopatia Epileptică și de dezvoltare cu vârful și unde continue în somn** – vârsta 4-5 ani; crize - focale, tonico-clonice, atonice, absențe; etiologie - structurală, genetică (GRIN2A); sechele neuro-cognitive; tratament - VPA, Levetiracetam, Clobazam, Etosuximidă.
- 7) **Alte Maladii:** Panencefalita sclerozantă subacută, Boala CLN2.

#### **TRATAMENT medicamentos:**

- Convulsiile la copiii cu EMA sunt adesea dificil de tratat și pot fi rezistente la tratament, însă de obicei sunt tratate cu: **Acidul Valproic (VPA), Lamotrigină, Levetiracetam, Clobazam, Etosuximidă,**

**Felbamat, Clonazepam, Fenobarbital, Rufinamidă, Zonisamidă, Lacosamid, Topiramet, Epidiolex.**

- Unele medicamente antiepileptice: **Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoina și Vigabatrina** exacerbează crizele la copiii cu EMA.
- Corticosteroidii (Metilprednisolonul, Prednisolon sau Dexametazona) inclusiv hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) – sunt, benefice pentru unii copii diagnosticați cu EMA.

**Non-medicamentos:**

- Dieta Ketogenă și dieta Atkins modificată îi poate ajuta pe unii copii să obțină controlul crizelor atunci când medicamentele anticonvulsivante nu sunt eficiente (ex. mutație la nivelul genei SLC2A1 - va fi necesar de menținut dieta chiar și în absența convulsiilor).
- Ambele modele de dietă sunt bogate în grăsimi, sărace în carbohidrați și conțin o cantitate moderată de proteine.

**Chirurgical:** acest tratament este de ultimă instanță și poate fi luat în considerație în cazurile foarte grave, refractare la tratamentele medicamentoase și non-medicamentoase: stimularea nervului vagal (SNV), calosotomie de

corpus calos.

### **Evoluția bolii**

- Poate varia de la cogniție normală la dizabilitate intelectuală severă.
- Sindromul Doose cu evoluție nefavorabilă se caracterizează prin: convulsii tonico-clonice generalizate în primii 2 ani de viață, dezvoltarea crizelor mioclonice după vârsta de 4 ani, status epileptic nonconvulsivant recurent, crize tonice, absențe atipice, encefalopatia epileptică și persistența ritmului theta de fond anormal.
- Aproximativ 2 din 3 copii obțin remisie și pot renunța la terapia anti-convulsivantă însă 1/3 prezintă convulsii persistente, tulburări cognitive etc.
- EMA evoluează spre encefalopatie epileptică tranzitorie sau de lungă durată cu prognostic rezervat.

**PROGNOSTIC:** Variabil și imprevizibil.

## 5. SINDROMUL LENNOX-GASTAUT

### DEFINIȚIE

Conform Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE), Sindromul Lennox-Gastaut (SLG) este o Encefalopatie Epileptică și de Dezvoltare (EED) care se dezvoltă în copilărie, este asociată cu o gamă largă de etiologii și rezultă dintr-o activitate sincronă bilaterală, frecventă a rețelei cerebrale.

Pentru SLG este tipică triada:

1. prezența mai multor tipuri de crize rezistente la tratament cu debut înainte de vârsta de 18 ani (dintre care una trebuie să includă crize tonico-clonice);
2. afectare cognitivă și tulburări de comportament, care pot să nu fie prezente la debutul crizelor;
3. unde-vârf lente difuze și activitate rapidă paroxistică generalizată (GPFA, general paroxysmal fast activity) pe EEG.

**MANIFESTĂRILE CLINICE.** SLG debutează de obicei la vârsta cuprinsă între 18 luni și 8 ani, cu incidența maximă între 3 și 5 ani [1]. Crizele tonice sunt obligatorii pentru diagnostic, acestea constau dintr-o contracție

susținută a muscularii axiale și a membrelor, cu o durată între 3 secunde și 2 minute și sunt cel mai evidente în timpul somnului. Pentru diagnosticul SLG este obligatoriu un al doilea tip de criză și poate include oricare dintre următoarele tipuri de crize:

- crizele de tip absență atipică: adesea frecvente și constau în perioade de afectare a conștienței;
- crizele atonice: o pierdere bruscă a tonusului axial; sunt scurte, cu durată de câteva secunde;
- crizele mioclonice: sunt foarte scurte (<100 ms) și pot duce la căderi (atacuri de cădere);
- crizele focale: care pot evolua către crize tonico-clonice bilaterale;
- crizele tonico-clonice generalizate;
- status epileptic nonconvulsivant: aproximativ jumătate până la trei sferturi dintre pacienții cu SLG au unul sau mai multe episoade de status epileptic nonconvulsivant;
- spasme epileptice.
- Examenul neurologic adesea relevă modificări (de exemplu, semne

piramidale), care sunt legate de etiologia subiacentă.

Afectarea intelectuală este observată numai după debutul crizelor și se manifestă sub forma întârzierii dezvoltării, diminuării capacității de învățare și tulburărilor de comportament, precum iritabilitatea, hiperactivitatea și psihoza.

### **COMPLICAȚII:**

- Status epilepticus;
- Tulburări cognitive;
- Tulburări de comportament – hiperactivitate, agresivitate, tulburări din spectrul autist;
- Tulburări de somn;
- Leziuni accidentale (în special, la nivel facial) cauzate de căderi în timpul convulsiilor;
- Deces prin moarte subită, inexplicabilă în epilepsie sau ca urmare a unui accident.

**DIAGNOSTIC.** Diagnosticul SLG este realizat în baza prezenței triadei:

- 1) multiple tipuri de crize convulsive;



- 2) model caracteristic al activității electrice a creierului la EEG;
- 3) afectare cognitivă și tulburări comportamentale.

**Investigații paraclinice (de laborator):** hemoleucograma, examen biochimic, analiza urinei, amoniacul seric, acidul lactic, aminoacizii serici, profilul acilcarnitinei și acizii organici din urină. Acestea au rol de a determina potențiale cauze ale SLG și de a exclude alte cauze ale epilepsiei.

**Investigații instrumentale. EEG.** Activitatea de fon este anormală, cu încetinire difuză a undelor theta-delta, care poate fi mai accentuată într-o anumită regiune, în funcție de etiologia subiacentă. Două modele interictale sunt obligatorii pentru diagnosticul SLG:

1. *Complexe generalizate de unde-vârf lente:* caracterizat de vârfuri (<70 ms) sau unde ascuțite (70-200 ms), urmate de unde lente negative de voltaj înalt (350-400 ms), care sunt sincrone bilateral, adesea predominant anterioare și apar la o frecvență de  $\leq 2,5$  Hz (*Figura 1A*). Modelul de vârf și undă lentă este frecvent și apare adesea în serii. Poate fi asociat cu crize de tip absențe atipice, dar deseori apare și dispăre fără corelație clinică, atât în starea de veghe, cât și în somn.

2. Activitatea paroxistică rapidă generalizată: Acest model constă în activitate rapidă (10 Hz sau mai mult) difuză sau bilaterală, adesea observată în timpul somnului. Acestea sunt în mod tipic scurte, durând câteva secunde sau mai puțin (Figura 1).

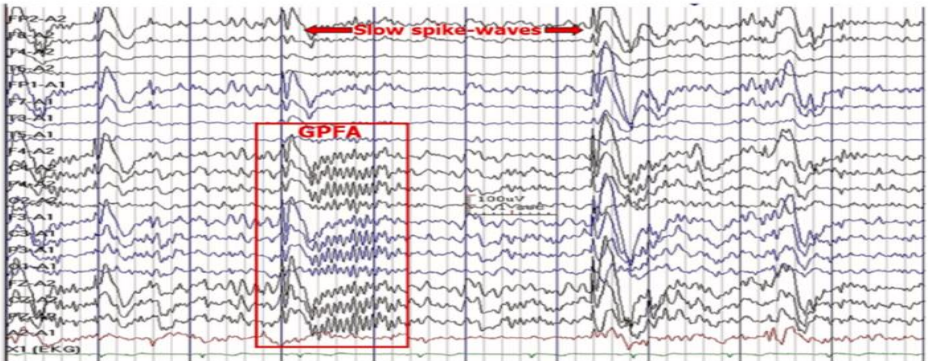


Figura 1. Vârfuri-unde lente (slow spike-waves) și activitate paroxistică rapidă generalizată (Generalized Paroxysmal Fast Activity-GPFA) la un băiat de 10 ani cu SLG [4].

**Investigații imagistice.** Cauzele structurale sunt cea mai comună etiologie, din care considerent se recomandă realizarea unei RMN cerebrală

la debut, fiindcă aceasta poate influența tactica terapeutică [5, 8].

**Testarea genetică.** Analiza cromozomială este esențială, deoarece o serie de anomalii cromozomiale și variații ale numărului de copii au fost asociate cu SLG. Se folosește secvențierea de generație următoare, ideal cu secvențierea întregului exom, sau un panel de gene pentru epilepsie, în special dacă nu se găsește nici o etiologie după examinarea clinică și RMN cerebrală.

**DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL.** Diagnosticul diferențial se face cu alte tipuri de epilepsii:

- Sindromul spasmelor infantile. În contrast cu spasmele, crizele tonice sunt de obicei mai lungi de 3 secunde și nu apar în serii la trezire;
- Epilepsia mioclonico-atică se deosebește prin dezvoltare normală înaintea debutului crizelor, activitatea generalizată cu unde-vârf mai rapidă, care este de obicei mai mare de 3 Hz;
- Sindromul Dravet se deosebește prin accese hemiclonice prelungite declanșate de crize în primul an de viață; crizele tonice apar mai târziu;

- Alte EED cu debut precoce cu multiple tipuri de crize;
- EED-SWAS (Developmental and/or Epileptic Encephalopathy with spike-wave activation in sleep) este asociat cu regresie în dezvoltare și descărcări epileptiforme în somn, cu unde-vârf difuze continue;
- Sindromul Ring (20) este asociat cu epilepsie refractară, dizabilitate intelectuală și tulburări comportamentale; crizele tonice apar de obicei în timpul somnului, în timp ce pacienții în stare de veghe experimentează frecvent status epileptic nonconvulsivant;
- Epilepsia de lob frontal poate debuta cu crize tonice bilaterale, adesea cu caracteristici asimetrice. Vârfurile lente și activitatea paroxistică rapidă generalizată nu sunt observate;
- Tulburările metabolice rar pot duce la un fenotip de SLG.
- **TRATAMENT.** Tratamentul SLG are ca scop controlul crizelor și include managementul medicamentos, dietetic și chirurgical.
- **Medicamentos:** Crizele sunt de obicei refractare, de diferite tipuri și necesită mai multe medicamente. Valproate, lamotrigina și topiramata sunt considerate medicamente de primă linie pentru SLG.

- Valproate: tratează multiple tipuri de crize. Adesea sunt de primă linie și poate fi folosite ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente.
- Lamotrigina: utilă pentru crizele tonico-clonice și poate îmbunătăți potențial starea de spirit și comportamentul, împreună cu vorbirea, se folosește la pacienții cu vârsta peste 2 ani.
- Clobazam: este o benzodiazepină cu acțiune prelungită și a fost aprobată de FDA în 2011 ca adjuvant pentru tratamentul crizelor la pacienții cu SLG cu vârsta peste 2 ani.
- Topiramat: util în tratarea crizelor tonico-clonice. FDA l-a aprobat ca tratament adjuvant pentru crizele SLG la copiii cu vârsta peste 2 ani.
- Rufinamid: tratează crizele atonice și tonico-clonice la copiii cu vârsta peste 4 ani sau la adulți, aprobată din anul 2008 de FDA. Rufinamida nu agravează alte tipuri de crize.
- Felbamat: tratează în principal crizele atonice și tonico-clonice; este ultimul folosit și doar dacă celelalte eșuează (are efecte secundare multiple și grave).

- Soluție orală de cannabidiol (CBD): utilă pentru atacurile de cădere, dar tratează și alte tipuri de crize; aprobat de FDA în anul 2018 pentru copiii cu vârsta peste 2 ani cu SLG.
- Fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lacosamida, fenobarbital nu sunt folosite, deoarece pot agrava unele tipuri de crize asociate cu SLG.

***Non-medicamentos. Dieta.*** Crizele în SLG sunt adesea refractare la tratamentul medicamentos. Următorul pas este modificarea dietei. Diverse diete care au fost testate cu unele efecte includ dieta ketogenică, dieta Atkins modificată și dieta cu indice glicemic scăzut.

***Chirurgical.*** Dacă tratamentul medical și restricțiile dietetice nu au succes, următorul pas în gestionarea SLG este managementul chirurgical. Acesta este luat în considerare atunci când eșuează primele două medicamente anticonvulsivante și poate fi sub forma stimulării nervului vag (SNV) sau chirurgiei cerebrale (rezeecție, corpus callosotomie și hemisferectomie).

**EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC.** SLG persistă până în viața adultă în aproape toate cazurile, iar crizele rămân rezistente la tratamentul medicamentos.

Crizele de absență atipice și cele tonice rămân frecvente la adulți, în timp ce crizele atonice adesea se pot stabiliza. Există o încetinire a dezvoltării, o stagnare sau o regresie în timp, culminând cu o dizabilitate intelectuală moderată până la severă în mai mult de 90% din cazuri. Tulburările de comportament, cum ar fi hiperactivitatea, agresiunea, tulburările din spectrul autist și tulburările de somn, sunt frecvente în copilărie și adolescență.

## **6. SINDROMUL LANDAU-KLEFFNER**

### **DEFINIȚIE**

Sindromul Landau-Kleffner (SLK) este o encefalopatie epileptică caracterizată prin afazie dobândită cu debut subacut, la un copil cu dezvoltare și cogniție anterior normală.

### **MANIFESTĂRILE CLINICE**

Maladia debutează la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 8 ani. Prezentarea inițială poate fi cu afazie progresivă (40 %), convulsii sau ambele. *Afazia* apare ca consecință a agnoziei auditive verbale dobândite. Copilul pierde progresiv capacitatea de a înțelege atunci când i se vorbește și să răspundă verbal. Ulterior,

copilul manifestă dificultăți de expresie împreună cu afectarea limbajului spontan care, la rândul său, devine limitat și alterat. *Tulburări de comportament* includ hiperactivitate cu deficit de atenție, agresivitate, impulsivitate, tulburări psihiatrice și cognitive. *Convulsiile* apar în aproximativ 20-30 % cazuri, nu sunt frecvente (pot apărea doar o singură dată), tipic nocturne și autolimitate. Accesele convulsive caracteristice sunt crize focale, absențe atipice și atonice, rar tonice generalizate. Accesele convulsive și anomaliile EEG se rezolvă odată cu vârsta în majoritatea cazurilor, totuși tulburările reziduale de limbaj sunt observate în majoritatea cazurilor (80 %) și pot fi severe.

## **DIAGNOSTIC**

Diagnosticul SLK se bazează pe anamneză, manifestări clinice și date EEG.

### **Evaluarea clinică în SLK:**

- Afazia dobândită inițial receptivă la un copil anterior fără probleme și apoi dificultăți de expresie;
- Tulburările de comportament, cum ar fi hiperexcitabilitatea și hiperactivitatea uneori sunt foarte evidente;



- Posibila asociere a crizelor convulsive focale, absențe atipice și atonice.

#### **EEG în SLK:**

- *EEG*-ul prezintă activitate unilaterală sau bilaterală preponderent în regiunile temporale-parietale.
- Activitatea EEG devine mai intensă în timpul somnului (somn non-REM) caracterizată de unde-vârf cu o frecvență de 1,5 - 2,5 vârfuri/sec, în timp ce activitatea de fon este normală sau poate fi lentoare difuză.

#### **Alte evaluări:**

- *RMN cerebrală* - pentru a exclude anomaliile structurale (ex. tumori) și analiza volumetrică a țesutului cerebral pentru a observa modificările ariei cerebrale responsabile de dezvoltarea limbajului;
- *Testare genetică* - mutație în GRIN2A;
- *Analiza lichidului cefalorahidian* pentru a pune în evidență *Ac Anti-BDNF*;
- *Audiometria* pentru excluderea- hipoacuzia (deficienței de auz).

**Investigații paraclinice (de laborator):** hemoleucograma, biochimia sângelui, ionograma, examenul sumar al urinei pentru a exclude alte cauze.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

1. TSA, ADHD sau surditate dobândită - regresia limbajului;
2. Sindromul Lennox-Gastaut este sugerat de prezența crizelor convulsive tonice generalizate, crize motorii focale sunt rare;
3. Sindromul pseudo-Lennox;
4. Encefalopatie epileptică cu unde-vârf continui în timpul somnului (nu este caracteristică afazia ca manifestare predominantă);
5. Epilepsie benignă a copilăriei cu vârfuri centrotemporale sau epilepsie rolandică;

## TRATAMENT

Terapia antiepileptică: pot fi utilizate valproate, clobazam, levetiracetam, etosuximida. Utilizarea carbamazepinei, oxcarbazepinei, fenitoinii și fenobarbitalului trebuie evitată, deoarece acestea pot exacerba descărcarea epileptiformă.

Terapie logopedică și programe comportamentale. Terapia logopedică include o serie de abordări centrate pe pacient care vizează recuperarea abilităților lingvistice. Aceste terapii folosesc în mod obișnuit dispozitive de

comunicare augmentative și alternative care vizează formarea vorbirii. La copiii mai mici, psihomotricitatea are o valoare fundamentală în tratarea modificărilor comportamentale și relaționale.

Alte tratamente: Corticosteroizii, blocanții canalelor de Ca.

Tratament Chirurgical: incizii subpiale multiple în lobul temporal posterior al emisferei dominante.

**Tratament nemedicamentos:** Dieta ketogenă.

**PROGNOSTICUL.** SLK este considerat o encefalopatie epileptică benignă și prognosticul variază în dependență de gradul afaziei.

Limbajul se îmbunătățește odată cu tratamentul, însă pot rămâne consecințe ca tulburări cognitive sau tulburări de limbaj (deficit verbal). Accesele convulsive sunt ușor controlate medicamentos, regresează spontan înainte de adolescență.

USMF „Nicolae Testemițanu”

**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***

Formatul hârtiei 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Tiraj: 185ex. Coli de autor: 7,5 Comanda nr. 339  
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165