

**MINISTERUL SĂNĂRĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

# **EPILEPSIA ȘI SINDROAME EPILEPTICE LA COPII**



**Chisinau**  
**2023**

**MINISTERUL SĂNĂRĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**EPILEPSIA ȘI SINDROAME EPILEPTICE**  
**LA COPII**

**Chisinau**  
**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***  
**2023**

CZU 616.853-053.2-07

H 12

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității  
proces-verbal nr. 2 din 29.12.2023

**Autori:** *Hadjiu Svetlana*, dr. hab. șt. med., prof. univ.

*Calcîi Cornelia*, dr. șt. med., conf. univ.

*Groppa Stanislav*, dr. hab., șt. med. prof. univ., academician al AȘM

**Coautori:** *Feghiu Ludmila*, *Istratuc Irina*, *Capestru Elena*, *Constantin Olga*,  
*Calistru Iulia*.

Monografia cu denumirea „**Sindroame epileptice la copii**” a fost concepută drept suport didactic și se adresează studenților anului V și VI medicină generală, medicilor rezidenți, neurologi pediatri, psihiatri de copii, pediatri, neonatologi, medicilor de familie ș.a.

**Recenzenți:**

*Sprincean Mariana*, conf. univ., dr. hab. șt. med.

*Chiosa Vitalie*, conf. univ., dr. șt. med.

Această carte a putut fi editată cu sprijinul nemijlocit al USMF ”Nicolae Testemițanu, Proiectul din cadrul programului de Stat cu cifrul [20.80009.8007.40](#) „Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal al epilepsiei”, 2020-2023, sub conducerea acad. Groppa Stanislav.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Hadjiu, Svetlana.**

Epilepsia și sindroame epileptice la copii / Hadjiu Svetlana, Calcîi Cornelia, Groppa Stanislav; coautori: Feghiu Ludmila [et al.]; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP*Medicina*, 2023. – 152 p.: fig., tab.

Aut. indicați pe verso f. de tit. – Referințe bibliogr. la sfârșitul compartimentelor. – 330 ex.

ISBN 978-9975-82-351-7.

616.853-053.2-07

H 12

ISBN 978-9975-82-351-7

© CEP *Medicina*, 2023

© S. Hadjiu, C. Călcîi, S Groppa, 2023

## Cuprins

Cuvânt înainte.....	4
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>6</b>
<b>1..... EPILEPSIILE COPII – PARTICULARITĂȚI.....</b>	<b>8</b>
<b>DE DIAGNOSTIC (HADJIU Svetlana, GROPPA Stanislav) .....</b>	<b>8</b>
<b>2. STATUSUL EPILEPTICUS LA COPII (Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana, Groppa Stanislav) .....</b>	<b>40</b>
<b>3.....ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE.....</b>	<b>62</b>
<b>4..... LA COPII (Feghiu Ludmila, Hadjiu Svetlana, Groppa Stanislav) .....</b>	<b>62</b>
<b>5.....SINDROMUL WEST (Istratuc Irina, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana) .....</b>	<b>85</b>
<b>6..... SINDROMUL DRAVET (Constantin Olga, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana) .....</b>	<b>104</b>
<b>6..... EPILEPSIA MIOCLONICO-ATONICĂ SAU SINDROMUL DOOSE (Capestru Elena, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana).....</b>	<b>119</b>
<b>7..... SINDROMUL LENNOX-GASTAUT (Calistru Iulia, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana) .....</b>	<b>132</b>
<b>8.....SINDROMUL LANDAU-KLEFFNER (Capestru Elena, Constantin Olga, Ciupac Silvia, Calcîi Cornelia,.....</b>	<b>145</b>
<b>Hadjiu Svetlana) .....</b>	<b>145</b>

## Cuvânt înainte

*„Sunteți cu toții sănătoși , dar nu aveți cea mai vagă idee ce  
fericire trăim noi epilepticii, cu o secundă înaintea unei crize (...)  
Nu știu dacă această fericire durează secunde, ore sau luni, dar,  
credeți-mă că nu aș schimba-o pe toate plăcerile lumii... Dacă  
aceste stări ar dura mai mult de 5 sec sufletul n-ar mai putea răbda  
și ar trebui să dispară... În aceste 5 sec eu văd întreaga existență  
umană și pentru aceste clipe aș da cu plăcere toată viața mea, fără  
să mă gândesc că aceasta...”*

**Feodor Mihailovici Dostoievski**

Monografia cu denumirea „**Sindroame epileptice la copil**” a fost concepută drept suport didactic pentru studenții anului V și VI medicină generală, medicii rezidenți, neurologii pediatri, psihiatri de copii, pediatri, neonatologi, medici de familie etc.

**Scopul monografiei** este de a sistematiza sindroamele epileptice ale copilului de diferite vârste, etapele diagnosticului, clasificarea, particularitățile recunoașterii crizelor epileptice la copii, abordarea diagnosticului epilepsiei, statusului epileptic și unor sindroame frecvent întâlnite la copii.

**Actualitatea lucrării** este determinată de dificultatea multor laturi în pașii de diagnostic al epilepsiei și sindroamelor epileptice, totodată și informațiile științifice actuale cu privire la clasificarea, diagnosticul și tratamentul acestor patologii la copii, care au luat un avânt mare în ultimii ani.

Monografia are drept suport datele selectate cu multă meticulozitate din literatura de specialitate cu referință la copil. Se insistă asupra cunoașterii epilepsiilor și sindroamelor epileptice la acest grup de vârstă, gândurile fiind direcționate asupra patologiilor neurologice diagnosticate tardiv. Totodată se pune accent și pe noțiunile din acest domeniu, dat fiind faptul că fiecare medic ar trebui să le cunoască.

Monografia are menirea de a ajuta medicii la recunoașterea crizelor epileptice ale copilului, să conceptualizeze bolile cu debut la vârstele mici, la fel, să surprindă specialiștii cu strategii clinice de detecție și intervenție precoce, care se impun în diferite cazuri.

Monografia va servi suport de ghidare zilnică a medicilor și drept punct de reper în înțelegerea noțiunilor legate de epilepsia copilului, contribuind la ameliorarea sănătății psihoneurologice a copilului.

**Autorii**

### **Abrevieri și notații convenționale**

ACTH	Hormonul adrenocorticotrop
ADHD	Tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate
CF	Convulsii febrile
CGTC	Convulsii generalizate tonico-clonice
CST	Complex de scleroză tuberoasă
CSWS	Epilepsie cu vârful unde continue în timpul somnului
DEP	Descărcări epileptiforme periodice
EEG	Electroencefalografia
EMA	Epilepsia miotonică-atică
EMG	Electromiografia
EP	Epilepsia
LCR	Lichid cefalorahidian
ILAE	Liga Internațională de Combateră a Epilepsiei
MAE	Medicația antiepileptică
NREM	Somnul fără mișcări oculare rapide
PET	Tomografie cu emisie de pozitroni
PL	Puncție lombară
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
SE	Status epilepticus
SEC	Status epileptic convulsiv
SEES	Status epileptic electric în somn
SENC	Status epileptic non-convulsivant
SD	Sindromul Dravet
SLG	Sindromul Lennox-Gastaut
SMEI	Epilepsia mioclonică severă a copilăriei
SNC	Sistem nervos central
SNV	Stimularea nervului vag
SPECT	Tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici
SUDEP	Moarte subită în epilepsie (sudden, unexpected death of someone with epilepsy)
SW	Sindrom West
SLK	Sindromul Landau-Kleffner

SmE	Sindroame Epileptice
TC	Tomografia computerizată cerebrală
TSA	Tulburări de spectru autist

## INTRODUCERE

**Epilepsia redenumită** recent **Boală epileptică** este o povară pentru copil, familie și societate, prin specificul manifestărilor sale clinice, chiar dacă acestea s-au remis la vârsta copilăriei, poate stigma copilul și produce o traumă psihoemoțională pe tot parcursul vieții.

**Epilepsia** are o proveniență din limba greacă veche, derivă de la verbul ἐπιλαμβάνειν, ceea ce înseamnă „criză, convulsie sau atac”. Recent epilepsia a fost redenumită în „Boală epileptică” și reprezintă un grup de tulburări neurologice de lungă durată, caracterizate prin una sau mai multe crize epileptice. Crizele reprezintă niște episoade care variază ca durată de la perioade scurte și aproape nedetectabile, la perioade lungi de convulsii puternice. Epilepsia ca boală, este determinată de tendința crizelor de a se repeta, acestea devin recurente, neavând nicio cauză subiacentă. Riscul de recurență pe termen lung al crizelor în boala epileptică este mare. Aceste crize pot apărea în mai multe moduri, în funcție de partea creierului implicată și de vârsta persoanei.

Este cunoscut că, crizele care au la bază o anumită cauză nu sunt considerate în mod obligatoriu ca fiind o boală epileptică. În majoritatea cazurilor, cauza epilepsiei este necunoscută. Deși, odată cu dezvoltarea domeniului neurogeneticii medicale, prin descoperirea unor gene patologice, în multe cazuri s-a apreciat etiologia crizelor. De altfel, unele persoane pot da semne de epilepsie în urma unui traumatism cranian, accident vascular cerebral, neoplasm cerebral și alte cauze. Mai mult, crizele epileptice sunt rezultatul unei activități excesive sau anormale a celulelor nervoase din cortex la nivelul creierului.

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente tulburări ale sistemului nervos. Marea parte a epilepsiilor, aproape 75 %, își au originea în copilărie. Cauzele epilepsiei la copii sunt multiple. Acestea pot include diverse etiologii în funcție de vârsta copilului, printre care se numără:

cauzele perinatale, traumatismele cranio-cerebrale, tumorile cerebrale, neuroinfecțiile, parazitozele cerebrale, cauzele genetice etc.

Criza de epilepsie la copii este mai probabil să apară atunci când sunt prezenți factorii de risc, precum prematuritatea, imaturitatea creierului, convulsii în prima lună de viață, anomalii de dezvoltare ale creierului, leziuni grave cerebrale, tumori cerebrale, infecții ale creierului: abces, meningită sau encefalită, traumatisme craniene, istoric familial de epilepsie sau convulsii legate de febră, tulburări de dezvoltare, status epileptic etc.

Recent Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei (ILAE) 2017 a reunit Epilepsiile într-un grup larg de tulburări/boli cu diverse etiologii, diverse prezentări electroclinice, și o variabilitate marcată a rezultatelor clinice. Clasificarea epilepsiilor a fost definită prin trei niveluri de diagnostic, inclusiv (1) tipul de convulsii, (2) tipul de epilepsie, și (3) sindromul epileptic, notându-se că etiologia și comorbiditățile trebuie luate în considerare la fiecare nivel.

Fiind una dintre cele mai frecvente tulburări neurologice grave pentru care pacienții se prezintă la specialist, epilepsia se caracterizează prin diverse tipologii de prezentare la copil determinate de vârstă, având diferite manifestări clinice și electroencefalografice cu etiologii diferite. În această lucrare ne-am propus să oferim o imagine de ansamblu asupra diferitelor tipuri de epilepsie care se pot întâlni la copii, pentru a aduce un instrument util pentru medicii implicați în vederea unui diagnostic precoce.

Iar sarcina de viitor a cercetătorilor din acest domeniu complicat al medicinei este de a actualiza clasificarea epilepsiilor cu alte grupuri etiologice specifice care implică caracteristici clinice și electroencefalografice comune și îndeplinesc criteriile de clasificare ca sindroame epileptice.



## 1. EPILEPSIILE COPILULUI – PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC

(HADJIU Svetlana, GROPPA Stanislav)

**Introducere.** Epilepsia / sau boala epileptică reprezintă o cauză majoră de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvență crescută la sugar și copilul mic, iar depistarea epilepsiilor deseori prezintă dificultăți, acestea făcându-se responsabile de declinul psihomotor [1]. Epilepsia (EP) se consideră a fi o boală cronică caracterizată prin descărcări neuronale paroxistice, care în funcție de zona cerebrală implicată, se pot manifesta prin diverse simptome clinice motorii, senzitive, senzoriale și nu în ultimul rând psihice [2]. În a. 2005 epilepsia a fost definită conceptual ca o tulburare a creierului caracterizată printr-o predispoziție durabilă de a genera crize epileptice [3]. În ultimii ani a fost modificată definiția care vizează diagnosticarea epilepsiei. Definiția revizuită oferă termenul „epilepsie” vs „sindrom epileptic”, acesta fiind un concept comun în concordanță utilizat de cei mai mulți epileptologi.

Sindroamele epileptice sunt recunoscute de peste mai mult de 50 de ani, ca fenotipuri electroclinice distincte, având implicații terapeutice și prognostice specifice. Liga Internațională de Combateră a Epilepsiei (ILAE) a definit sindromul epileptic ca „un grup distinct cu caracteristici clinice și electroencefalografice, adesea susținute de constatări etiologice specifice (structurale, genetice, metabolice, imune și infecțioase)”. Diagnosticul unui sindrom la un individ cu epilepsie are adesea implicații prognostice și de tratament. La fel, sindroamele au adesea manifestări dependente de vârstă și o serie de comorbidități specifice [4].

Totodată, crizele epileptice sunt cele mai frecvente manifestări neurologice întâlnite la copil. Între 4-10 % dintre copii prezintă cel puțin o criză convulsivă în primii 16 ani de viață [5]. Prevalența epilepsiilor în rândul populației pediatrice este de 4-6 cazuri/1000 copii [6]. Incidența

cea mai crescută este întâlnită la copiii sub vârsta de 3 ani [7], relaționând cu vârsta: între 1-12 luni - 145,8; între 1-5 ani - 62,1; între 5-10 ani - 49,7; după 10 ani - 55,9 la 100.000 populație. O treime din epileptici au mai puțin de o criză pe an, o treime mai puțin de 12 crize pe an și o treime mai mult de o criză pe lună (20 % dintre aceștia au mai mult de o 1 criză pe săptămână) [8].

Odată cu progresele semnificative în Neurobiologie și Neurogenetică s-a modificat înțelegerea despre apariția crizelor epileptice și despre dezvoltarea acestei bolii. Cu toate acestea frecvența înaltă a acceselor epileptice la copii, face deseori ca diagnosticul să fie neconcludent și nedefinit.

În această lucrare vom încerca să aducem informații contemporane vizavi de definiția, clasificarea și diagnosticarea diverselor forme de epilepsie la copii, acestea fiind drept suport metodologic pentru specialiștii din domeniu.

În anul 2009 grupul de lucru ILAE a revizuit clasificarea crizelor epileptice, a epilepsiilor și sindroamelor epileptice (SE), invitând specialiștii din domeniu la discuții despre termenii și conceptele nou propuse. Astfel, unii autori, printre care Berg AT și Scheffer IE relatează că bazele concepționale și terminologia clasificării crizelor epileptice și epilepsiilor s-au bazat pe ideile dezvoltate anterior. Grație dezvoltării progreselor tehnologice și științifice, EP a beneficiat pe deplin de cunoștințe ample care revoluționează înțelegerea fiziopatologiei și tratamentului epilepsiilor, în acest fel, este necesar să utilizăm un nou vocabular în abordarea acceselor convulsive. Astfel, termenii și conceptele noi incluse vizavi de etiologie și tipurile de crize se fac resimțite în recomandările propuse de grupul de lucru ILAE [9].

Renunțarea la structura clasificării din a.1989 și înlocuirea cu o abordare multidimensională flexibilă, în care să se poată sublinia caracteristicile cele mai relevante pentru o anumită formă de boală, a fost unul din scopurile clasificării propuse [10, 11, 12].

**Cauzele epilepsiei** sunt într-un studiu continuu. Până în anul 2018 au fost deja descoperite peste 500 de gene asociate epilepsiei. Printre etiologiile epilepsiei la copii menționăm:

- modificările de structură a creierului (spre exemplu, malformații congenitale, traumatismele cerebrale, tumorile, accidentele vasculare);
- bolile infecțioase;
- bolile autoimune;
- defectele metabolice sau mutațiile genetice [16].

La copii cauzele epilepsiei corelează cu vârsta:

#### ***Cauze perinatale:***

- ✓ Infecții materne (rubeolă, toxoplasmoză), intoxicații, tulburări metabolice (diabet), icter nuclear prin incompatibilitate de Rh factor;
- ✓ Factori natali: traumatisme obstetricale (ex: aplicări de forceps cu contuzii, strangulare prin cordon ombilical - circulară de cordon);
- ✓ Factori postnatali imediați: infecții meningo-cerebrale, malformații cranio-cerebrale.

#### ***Alte cauze:***

- ✓ Traumatisme cranio-cerebrale;
- ✓ Tumori cerebrale;
- ✓ Neuroinfecții și parazitoze cerebrale;
- ✓ Boli genetice (scleroza tuberoasă, neurofibromatoza și altele).

#### **Definiția epilepsiei.**

Definiția epilepsiei s-a modificat în timp sub influența referențelor din comunitatea globală. A devenit evident că a existat o lipsă de claritate cu privire la un număr mare de probleme legate de boala epileptică [13, 14].

Este important să se distingă unii termeni legați de boala epileptică precum, fenomenul reprezentat de:

- ***o criză epileptică***, ceea ce reprezintă o perturbare temporară a funcției cerebrale rezultată dintr-un exces de activitate neuronală anormală, și
- ***epilepsia*** – este o boala propriu-zisă (definiția – mai jos).

Astfel, recunoașterea bolii epileptice s-a bazat pe definiția operațională (practică) propusă de experții ILAE, formulată în anul 2014,

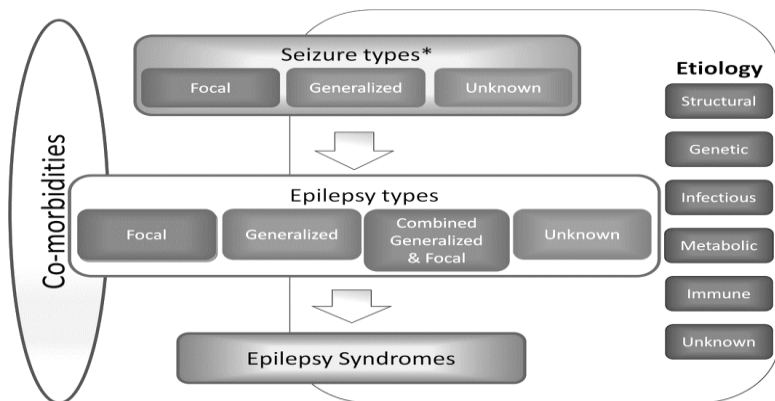
care propune ca epilepsia să se considere o patologie a creierului definită prin oricare din următoarele trei paliere:

- Minim două crize neprovocate sau reflexe separate de un interval de cel puțin 24 de ore, care apar fără o cauză clară;
- Cel puțin o criză neprovocată sau reflexă și o probabilitate de peste 60 % de a face crize ulterioare în următorii 10 ani (de exemplu cei cu leziuni structurale precum accident vascular, traumatismul sau o infecție cerebrală);
- Una sau mai multe crize în contextul unui sindrom epileptic bine definit [15, 16, 17].

**Clasificarea epilepsiei.** Clasificarea actualizată enunță un concept modern privitor la epileptogeneza, făcând-o relevantă în practica clinică, totodată și un instrument de comunicare între clinicieni, dar și pentru domeniile de cercetare [15].

Pentru a indica nivelurile specifice de diagnostic, în clasificare au fost introduse unele noi concepte, care sugerează patru nivele de diagnostic ale EP: (1) recunoașterea crizei epileptice; (2) specificarea categoriei EP în funcție de tipul crizei; (3) aprecierea tipului SE și (4) determinarea etiologiei (specifice) a EP. S-au extins categoriile etiologice până la șase, concentrându-se pe cazurile care necesită implicații terapeutice speciale [10]. S-a propus un protocol pentru discutarea conceptelor cheie mai degrabă decât să se prezinte o clasificare definitivă, deoarece prezentarea unei clasificări finale necesită deliberări suplimentare și discuții pe un termen lung.

Comisia care a activat pe parcursul anilor 2013-2017 a venit cu o nouă clasificare a Epilepsiilor și Sindroamelor Epileptice [10, 15, 16] (*Fig. 1*).



**Fig. 1. Clasificarea epilepsiilor (ILAE 2017): Clasificare și terminologie**

Deoarece baza fundamentală a EP în prezent nu este bine înțeleasă, spre deosebire de multe alte domenii ale medicinei, s-a recomandat revenirea la conceptul „Clasificare”, utilizat pentru tulburările bazate pe caracteristicile clinice, fără a beneficia de o bază științifică fundamentală [16]. O astfel de abordare a fost, de asemenea, concepută pentru a promova flexibilitatea în clasificarea EP. Scopul urmat a fost de a merge pe posibilitatea utilizării oricăror particularități sau proprietăți (de ex., trăsăturile EEG sau o serie de alte caracteristici) [17].

Noua clasificare a EP și SE a fost realizată ținând cont de etapizarea diagnosticului: identificarea prezenței crizelor, tipul crizelor, prezența sindroamelor epileptice, etiologia crizelor și a sindroamelor epileptice (Fig. 2, tab. 1), propunând etapizarea diagnosticului epilepsiilor [17].

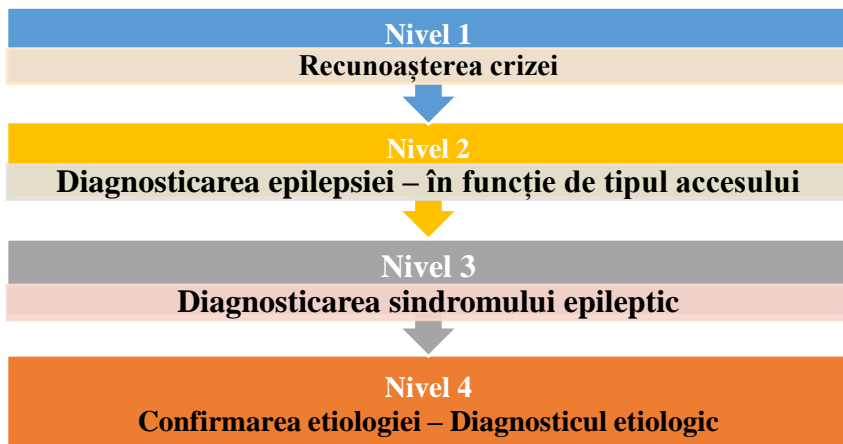


Fig. 2. Protocolul epilepsiei (2017) – etapizarea diagnosticării epilepsiilor (pași succesivi) [17]

Tabelul 1.

**Clasificarea Epilepsiilor și Sindroamelor epileptice (ILAE, 2017)**

1	Tipul crizelor: focale, generalizate, necunoscute
2	Tipul epilepsiei (clasificate în funcție de tipul crizelor): a) Focală b) Generalizată c) Combinată (mixtă): generalizată și focală d) Necunoscută
3	Sindroame epileptice determinate în funcție de vârstă
4	Etiologia epilepsiei: a) Structurală b) Genetică c) Infecțioasă d) Metabolică e) Imună f) Necunoscută
5	Comorbidități

Experții menționează că această Clasificare nu reprezintă un produs final, deoarece este în proces de dezvoltare, care va dura încă mult timp pentru a ajunge la o formă decentă. Pe lângă toate, această clasificare, poate fi utilizată pentru diagnosticarea, tratarea și îngrijirea pacientului cu EP.

**Manifestări clinice (recunoașterea crizelor și a tipului epilepsiei)**

Odata cu aprecierea tipului manifestărilor clinice (sau cu suportul video-EEG, sau ambele), se poate face diagnosticul EP, prin aprecierea tipurilor de crize prezente la pacient. În unele cazuri clinicienii nu au resursele necesare pentru a lua decizia vizavi de un diagnostic cert. Însă, tipul crizei poate fi utilizat pentru un diagnostic posibil. În alte cazuri, medicii pot avea pur și simplu prea puține informații disponibile pentru a fi capabili de a face un diagnostic de certitudine, cum ar fi, de exemplu, atunci când un pacient a avut doar un singur eveniment convulsiv [15]. Clasificarea curentă ne ajută să recunoaștem criza, să ne orientăm în aprecierea tipului de criză, să presupunem un oarecare SE sau o boală epileptică, la fel, și etiologia bolii. În multe cazuri determinarea cauzei este un punct de pornire în inițierea tratamentului.

Un demers complex al ILAE este manualul editat în a. 2017, care conține clasificarea tipurilor de convulsii oferă îndrumări cu privire la modul de utilizare a clasificării epilepsiilor. Cu detalii este expusă semiologia convulsiilor. Alterarea gradului de conștientizare în timpul oricărui tip de acces este importantă pentru aprecierea tipului de criză. „Manualul utilizatorilor” – ILAE 2017 sprijină adoptarea noului sistem privitor la EP și SE [15, 16].

Tabelul care urmează rezumă modificările clasificării privitor la terminologie (ILAE 2017), redefinite din varianta clasificării din a.1981. Mai multe dintre aceste modificări au fost deja încorporate în revizuirea terminologiei din 2010 și revizuirile ulterioare (*tab. 2*).

*Tabelul 2.*

**Modificări în clasificarea tipului acceselor convulsive din 1981 până în 2017.**

N/o	Modificările efectuate până în a. 2017 vizavi de terminologia epilepsiei și sindroamelor epileptic
1	Redefinirea <b>definiției epilepsiei</b>
2	Clasificare nouă a <b>crizelor epileptice</b>
3	Revizuirea <b>clasificării</b> epilepsiilor și sindroamelor epileptice
4	Etapizarea <b>diagnosticării</b> epilepsiilor și sindroamelor epileptice ( <b>4 Nivel-uri de diagnostic</b> )
5	Termenul „ <b>criză focală</b> ” înlocuiește termenul „ <b>criză parțială</b> ”
6	Termenul „ <b>criză focală cu componente motorii sau autonome vizibile</b> ” înlocuiește „ <b>criză parțială simplă</b> ”

7	Termenul „ <b>criză focală cu dereglarea nivelului de conștiență</b> ” înlocuiește „ <b>criză parțială complexă</b> ”
8	Termenul „ <b>criză epileptică bilaterală</b> ” înlocuiește „ <b>convulsii secundare generalizate</b> ”
9	Termenii „ <b>discognitiv</b> ”, parțiale simple, parțiale complexe, psihice și generalizat secundar au fost eliminați
10	<b>Nivelul stării de conștiență</b> (anterior nu se utiliza pentru clasificare) este utilizat ca un clasificator pentru convulsiile focale (în funcție de gradul de alterare a stării de conștiență)
11	Au fost adăugate unele noi <b>tipuri</b> noi de criză. Termenii listați nu se utilizau anterior. (1) Crize <b>generalizate</b> : absențe cu mioclonia pleoapei, absență mioclonică, mioclonic-atonă, mioclonic-tonico-clonic, spasme epileptice. (2) Noi tipuri de crize <b>focale</b> includ: automatisme, accese autonome, tulburări comportamentale, cognitive, emoționale, hiperkinetice, senzoriale și accese tonico-clonice focale bilaterale. Accesele atonice, clonice, mioclonice, tonice, precum și spasmele epileptice, pot fi focale, generalizate sau necunoscute.
12	Este apreciat debutul bolii în funcție de <b>tipul crizei</b> . A fost eliminată denumirea „debut cu crize parțiale”, deoarece anumite tipuri de accese pot fi fie atât generalizate, cât și cu debut focal sau necunoscut
13	Inițial (până la precizarea etiologiei) se recomandă clasificarea în funcție de tipul crizei: „ <b>epilepsie generalizată și/sau focală</b> ” și „ <b>epilepsie necunoscută/nеспецифичată generalizată și/sau focală</b> ”
14	Redefinirea termenului „ <b>sindroamele electroclinice</b> ” în „ <b>sindroame epileptice</b> ”
15	Introducerea termenului „ <b>constelații distinctive</b> ” (pentru specificarea implicațiilor terapeutice)
16	<b>Clasificarea etiologică</b> a epilepsiilor
17	Introducerea <b>termenilor</b> : EP genetică, structurală, infecțioasă, metabolică, traumatică, imună, necunoscută
18	Termenul „ <b>criptogen</b> ” a fost înlocuit cu „ <b>necunoscut</b> ”. Tipurile cu debut necunoscut pot avea caracteristici care pot fi în continuare clasificate
19	În clasificare au fost introduse <b>comorbiditățile</b>

Grupul operativ ILAE definește clasificarea operațională a EP și SE, la fel și a crizelor epileptice, considerându-le ca o grupare de accese, având scopul de comunicare în domeniul îngrijirii clinice, de predare și de cercetare. A fost propus un proiect care va permite diagnosticarea epilepsiilor la mai multe niveluri, în funcție de informațiile și resursele disponibile. Conform experților ILAE, protocolul de diagnostic al EP și SE trebuie să urmeze câțiva pași sau niveluri de diagnostic [10].



În prima instanță, clinicienii trebuie să recunoască dacă este vorba despre un eveniment paroxistic, dacă este o criză epileptică sau un alt tip de criză (**Nivel 1**). La acest nivel de diagnostic clinicienii trebuie să înțeleagă despre ce fel de criză este vorba. Descrierea unui tip de criză ar trebui să contureze o entitate specifică, chiar dacă uneori există variate subcategoriile. Alegerile trebuie să fie făcute de către părțile interesate pentru a evidenția caracteristicile grupărilor convulsive care sunt utile pentru scopuri specifice. Astfel de părți interesate includ pacienți, familii, profesioniști medicali, cercetători, funcționaliști (modelul EEG), chirurg (terapia chirurgicală), epidemiologi, educatori medicali, farmacologi etc..

Următorul nivel (**Nivel 2**) de diagnostic propune clasificarea EP în funcție de tipul accesului. Un diagnostic în ceea ce privește tipul EP deja poate fi făcut la acest nivel. Medicii trebuie să depună eforturi pentru a stabili un diagnostic la acest nivel ori de câte ori este posibil.

timp de mulți ani, în practica de zi cu zi a fost folosit Conceptul de EP focală și/sau generalizată [10]. În propunerile Comisiei ILAE din 2010, se sugerează că termenii „focal” și „generalizat” să fie utilizați pentru tipul accesului, mai degrabă decât pentru EP în sine [15]. Totodată, au fost adăugate categoriile de „Epilepsie generalizată și/sau focală” și „Epilepsie necunoscută/neprecizată generalizată și/sau focală”

Clasificarea tipurilor de criză a suportat modificări substanțiale, astfel că, în anul 2017 a fost propusă o clasificare actualizată a acestora(*tab. 3*) [15, 16].

*Tabloul 3.*

**Clasificarea tipurilor de crize epileptice (ILAE 2017) [15]**

<b>Cu debut focal</b>	<b>Cu debut generalizat</b>	<b>Cu debut necunoscut</b>
Fără/cu modificarea stării de conștiență	<b>Cu debut motor</b> a) tonico-clonice	<b>Motorii</b> a) tonico-clonice

<b>Cu debut motor</b> a) atone b) clonice c) spasme epileptice d) hiperkinetice e) mioclonice f) tonice <b>Cu debut nonmotor</b> a) automatisme b) cognitive c) emoționale d) sensoriale e) cu încetarea oricărui comportamente	b) clonice c) tonice d) mioclonico-tonico-clonice e) mioclonico-atone f) atone g) spasme epileptice <b>Nonmotorii (tip absentă)</b> a) tipice b) atipice c) mioclonice d) cu mioclonii ale pleoapei	b) spasme epileptice <b>Nonmotorii</b> a) cu încetarea oricărui comportamente
Focale cu generalizare bilaterală tonico-clonică		<b>Inclasabile</b>

Clasificarea clinică recentă propusă de ILAE împarte crizele epileptice în trei mari tipuri: focale, generalizate și necunoscute (tabelul 3) [17].

**Crizele focale** reprezintă o descărcare neuronală paroxistică cu originea în rețelele neuronale în limitele unei emisfere, descărcarea este limitată la un anumit sector din structurile corticale numit focar epileptic. Acestea pot fi cu conștientă clară, afectată sau neclară și cu crize bilaterale tonico-clonice. Crizele focale, debutează într-o zonă corticală restrânsă și pot fi precedate de simptome cunoscute sub numele de aură (precum senzații de teamă, senzații gastrice cu caracter ascensional, senzații olfactive etc.). Manifestările aurei sunt recunoscute de specialiști ca posibile manifestări de sine stătătoare ale unor crize focale [18, 19]. Aspectul clinic depinde de localizarea focarului (temporal, parietal, frontal, occipital). Convulsiile focale pot fi asociate cu o varietate de simptome, semne și comportamente, printre care se citează afectarea gradului de conștientizare, receptivitate, retragere sau conștientă (tab. 3). Starea de conștientă are un rol important pentru prezentarea oricărui tip de acces focal. Manifestările electroencefalografice în aceste cazuri sunt unilaterale și focale. Criza focală se poate însă generaliza în una sau ambele emisfere, redenumindu-se criză bilaterală. Crizele focale se pot

generaliza secundar la nivelul ambelor emisfere și pot fi urmate de simptome postcritice.

Tabelul 4.

### Tipuri de acces focale

N/o	Motorii	Automatisme	Emoționale sau afective	Autonome	Cognitive	Senzoriale
1	astatice	agresiune	agitație	asistolă	Acalculie	auditive
2	disartrie	manuale	furie	bradicardie	afazie	gustative
3	distonice	oro-faciale	anxietate	răceală	insuficiență	olfactive
4	postura lui scriver	perseverare	plâns	montare	de atenție	somato-vestibulare
5	hipomotorii	sexuale	frică	înroșirea feței	deja vu	vestibulare vizuale
6	hipokinetice	dezinhibare	râs	gastrointestinale	disfazie	
7	hipomotorii	vocalizare	(gelastice)	căldură	halucinații	
8	necoordonare	mers pe jos / alergare	paranoia	hiperventilație	iluzii	
9	jacksoniene		plăcere	hipoventilației	tulburări de memorie	
10	paralizie			greață sau vărsături	neglijare	
11	pareză			paloare	gândire	
12	pedalare			palpitații	forțată	
13	împingere			piloerecție	insuficiență de reacție	
14	pelvine					
15	versive					
16	conservare					

Pentru crizele focale distincția dintre diferite tipuri (ex.: parțiale simple și parțiale complexe) a fost eliminată, deoarece determinarea caracteristicilor crizelor (nivelul de conștiența, localizarea etc.) se face importantă pentru diagnosticul diferențial, studiile randomizate, tratamentul chirurgical, iar descrierea lor nu este interzisă.

#### Exemple de descriere a crizelor focale:

1. Fără dereglarea nivelului de conștiență (*în loc de parțiale simple*);
2. Cu componente motorii sau autonome vizibile (*în loc de parțiale simple*);
3. Cu implicarea fenomenelor fizice ori senzoriale subiective (*în loc de aura*);
4. Cu dereglarea nivelului de conștiența – „discognitive” (*în loc de parțiale complexe*);
5. Care evoluează spre criza convulsivă bilaterală (*în loc de secundar generalizate*).

**Crizele generalizate**, au origine în focare biemisferice, se răspândesc rapid bilateral, implică simultan ambele emisfere cerebrale, fără fenomene tip aură (exceptând crizele generalizate tonico-clonice în legătură cu care recent s-a constatat posibilitatea manifestării de aură) și cu posibil final brusc adesea neînsoțit de simptome postcritice, pot include structuri corticale și subcorticale, dar nu neapărat cuprind tot cortexul, printre acestea cităm următoarele tipuri de crize: (1) tonico-clonice, (2) clonice, (3) tonice, (4) mioclonice, (5) atonice, (6) spasme epileptice, (7) absențe tipice, (8) absente atipice. Postcritic, aceste crize sunt caracterizate de o respirație stertoroasă, confuzie sau agitație, cu durată de 1-30 minute [15, 20, 21]. Spasmele epileptice sunt determinate de contracții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte [15, 18]. Descrierea tipului de criză este prezentat mai jos (*tabelul 5*).

*Tabelul 5.*

**Descrierea tipului de criză**

<b>Tip de crize</b>	<b>Manifestări clinic</b>	<b>Manifestări EEG</b>
<i>Crize tonico-clonice</i>	Contracții bilaterale simetrice tonice, apoi contracții clonice bilaterale	Descărcări de vârfuri, cicluri vârf-undă sau polivârf-undă bilaterale și simetrice în toate derivațiile
<i>Crize clonice</i>	Secuse musculare clonice bilaterale, ritmice cu frecvența de 2-3 Hz, frecvent asimetrice care încetinesc progresiv și au durată variabilă	Descărcări polivârf-undă și vârf-undă bilaterale, neregulate
<i>Crize tonice</i>	Contracții musculare susținute și difuze, cu durată de secunde până la minute, asociate cu tulburări vegetative și alterarea stării de conștiință Interesează de obicei musculatura extremității cefalice și mușchii axiali ai centurilor și membrilor	Trasee cu polivârfuri

<i>Crize mioclonice</i>	Contractții spontane, involuntare a unui mușchi sau grup de mușchi, membrilor și trunchiului, care pot determina cădere. Pierderea conștienței nu apare obligatoriu.	Trasee cu descărcări de polivârf-undă bilaterale, apar sincron
<i>Crize atonice</i>	Determinate de diminuarea sau abolirea bruscă a tonusului muscular cu durată scurtă (1-2 sec), fără a fi precedate de mioclonii sau crize tonice, ceea ce determină o cădere deseori traumatizantă. Durata crizei este variabilă.	Trasee cu vârfuri lente, neregulate
<i>Spasme epileptice</i>	Contractții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte, cu tulburarea conștienței, sunt mult mai frecvente în perioada de veghe decât în somn, deseori se asociază cu retard mental și întârziere psihomotorie	Traseu bioelectric EEG specific, care acompaniază crizele sub formă de hipsaritmie tipică sau modificată
<i>Absențe tipice</i>	Debut brusc, evoluează cu pierdere completă a conștienței (10-20 sec.), conservarea tonusului muscular, asocierea de automatisme simple, pot apărea clonii palpebrale sau ale capului cu durată de 5-30 de secunde, manifestări vegetative	Complexe vârf-undă de 3 cicluri pe secundă, bilaterale, sincrone cu debut și sfârșit brusc pe un traseu de fond normal. Acest tip de criză nu apare <i>de novo</i> la adult (pseudo-absență).
<i>Absență atipică</i> Acest tip de criză se poate manifesta	Debut mai lent, având durată de 20-60 sec., evoluează cu dereglarea incompletă a conștien-	Complexe vârf-undă sub 3 cicluri pe secundă și vârfuri care încep și se sfârșesc

și după vârsta de 20 ani.	ței, miclonii, atonie, automatisme, semne asociate: căderea capului, a trunchiului, clonii asimetrice și fenomene vegetative	progresiv. Activitatea de fond este anormală.
---------------------------	--	---

Exemple de diagnostic la acest nivel:

- (1) Epilepsie focală cu automatisme oro-faciale
- (2) Epilepsie generalizată cu accese tonico-clonice

### **Diagnosticul sindromului epileptic**

La nivelul următor (**Nivel 3**), scopul este de a identifica prezența unui sindrom epileptic, este o etapă la care se face o distincție clară de diagnostic.

**Sindromul epileptic** (SmE) se referă la un grup de caracteristici care încorporează tipuri specifice de crize epileptice și caracteristici EEG, care tind să apară împreună. Ele sunt determinate de un model clinic distinctiv și de un traseu EEG specific. Pot fi asociate cu modificări imagistice, particularități etiologice, prognostic, tratament și implicații speciale. Astfel de exemple includ EP absentă a copilăriei, EP mioclonică juvenilă și EP benignă cu spike-uri centrotemporale [9]. Adesea aceste caracteristici sunt dependente de vârstă, cum ar fi vârsta la care a debutat și vârsta la care se remite criza (în cazuri speciale), variația diurnă, și, uneori, prognosticul. Este important de remarcat că un sindrom epileptic nu are o corelație unu-la-unu cu un diagnostic etiologic și servește pentru un scop bine definit, cum ar fi ghidarea managementului. Varianta propusă oferă resurse excelente pentru înțelegerea parametrilor de diagnostic a tipului de criză și caracteristicilor EEG ale multor sindroame epileptice stabilite [16].

Sindromul epileptic reprezintă o entitate nosologică caracterizat prin particularități clinice cvasiconstante privind tipul de criză, etiologia, caracteristicile EEG, vârsta de debut, prognosticul, răspunsul la tratament, etc. Ele pot fi asociate cu modificări imagistice, etiologie, prognostic, tratament și implicații speciale.

Există o clasificare și definiție ILAE recent publicată a sindroamelor epileptice (SE). Aceasta cuprinde 4 secțiuni principale: 1) clasificarea și

definirea SE cu debut la nou-născuți și sugari; 2) clasificarea și definirea SE cu debut în copilărie; 3) clasificarea și definirea SE cu debut la o vârstă variabilă; 4) definirea sindroamelor de epilepsie generalizată idiopatică. Scopul principal este de a identifica SE folosind clasificarea ILAE 2017 în care sunt prezentate formele de epilepsie și tipurile de crize epileptice, precum și de a identifica caracteristicile specifice fiecărui sindrom pentru a îmbunătăți diagnosticul clinic. Diagnosticarea SE se bazează pe detalii despre epidemiologia acestuia, manifestări clinice, tipuri de convulsii, caracteristici electroencefalografice, semne neuro-imagistice, examen genetic, precum și diagnostic diferențial cu alte sindroame epileptice și diverse afecțiuni non-epileptice. Sunt introduse criteriile obligatorii care trebuie să fie prezente pentru a diagnostica sindromul și criteriile de alertă care sunt absente în marea majoritate a cazurilor în cadrul unui sindrom, dar rareori pot fi văzute. O atenție deosebită este acordată criteriilor de excludere care trebuie să lipsească pentru a diagnostica sindromul. Noua clasificare ILAE demonstrează definiții revizuite ale sindroamelor de epilepsie electroclinice bine-cunoscute și propune un nou concept de definire a sindroamelor epileptice după etiologia lor (inclusiv acele sindroame în care mutațiile patogene sau modificările structurale se corelează semnificativ cu un anumit fenotip electroclinic). De asemenea, introduce o nouă clasă de sindroame epileptice, definite de etiologie, caracterizate prin cauze genetice, metabolice și structurale specifice. Documentul nu acoperă terapia pentru sindroamele epilepsiei; cu toate acestea, pentru unele dintre ele, se specifică cele mai eficiente sau potențial agravante medicamente antiepileptice. Perspectiva dezvoltării ulterioare a terapiilor genice țintite și aprobării medicamentelor antiepileptice specifice anumitor sindroame epileptice după studii clinice randomizate a servit ca o motivație puternică pentru a introduce conceptul de sindroame epileptice determinate în primul rând de etiologie [22].

SE se definește ca „un grup caracteristic de manifestări clinice și EEG, adesea susținute de constatări etiologice specifice (structurale, genetice, metabolice, imunitare și infecțioase).” Diagnosticul unui sindrom la un individ cu epilepsie are adesea implicații prognostice și de

tratament. Sindroamele au adesea manifestări dependente de vârstă și o serie de comorbidități specifice.

SE au fost în mod tradițional grupate în funcție de vârsta de debut: (1) debut neonatal și infantil, (2) debut în copilărie și (3) vârstă variabilă la debut, precum și (4) epilepsii generalizate idiopatice (IGE). Un sindrom are o „vârstă variabilă” de debut dacă ar putea începe atât la cei cu vârsta  $\leq 18$  ani, cât și la cei cu vârsta  $\geq 19$  ani (adică, atât la copii, cât și la adulți). În conformitate cu Clasificarea Epilepsiei din 2017, au fost subdivizate în continuare sindroamele din fiecare grupă de vârstă în generalizate, focale sau generalizate și focale, pe baza tipului (tipurilor) de convulsii, și s-a stabilit o categorie separată pentru sindroamele cu encefalopatie epileptică și de dezvoltare (EED) și sindroame cu deteriorare neurologică progresivă.

Termenul EED a fost propus în Clasificarea Epilepsiilor din 2017 pentru a desemna prezența unei epilepsii asociată cu tulburări de dezvoltare care se poate datora fie etiologiei subiacente, fie activității epileptice suprapuse, sau ambelor [23]. În majoritatea cazurilor de EED, debutul epilepsiei și tulburările de dezvoltare sunt văzute foarte devreme în viață. Însă, termenul EED este mai dificil de aplicat atunci când epilepsia începe mai târziu în viață, după o perioadă prelungită de dezvoltare normală (exemplu: sindromul Rasmussen sau epilepsia mioclonică progresivă la un adolescent sau adult cu dezvoltare anterior normală).

Conceptele cheie pentru definirea fiecărui SE includ:

- Epidemiologia;
- Contextul clinic, incluzând vârsta la debut (tipic și interval), raportul sexelor, antecedentele semnificative (factori antenatali și perinatali, convulsii febrile premergătoare), cogniția, dezvoltarea și examenul neurologic la prezentare;
- Istoricul natural, inclusiv evoluția de la sau către alte sindroame, răspunsul general la medicamentele anticonvulsive (MAE) și alte terapii, probabilitatea de remisie și riscul unor comorbidități specifice;
- Tip de convulsii, caracterizate ca fiind obligatorii, tipice, ocazionale și excluse;



- Constatări EEG, inclusiv fond, descărcări epileptiforme interictale, modele ictale și factori provocatori. Se remarcă faptul că descărcările focale sau generalizate incidentale sunt observate la o mică parte a populației. De exemplu, 0,7-2 % dintre copiii fără epilepsie au vârfuri centro-temporale, în concordanță cu o epilepsie focală autolimitată [23, 24] și descărcarea generalizată a vârful undelor poate fi observată până la 3,6 % dintre persoanele fără epilepsie [25]. Astfel, prezența unor astfel de descărcări trebuie interpretată în contextul întregului tablou electroclinic;

- Constatări neuroimagingistice;

- Descoperiri genetice: Termenul de variantă de genă „patogenă”, atunci când este utilizat, este menit să indice fie o variantă „patogenă”, fie „probabil patogenă” care poate provoca sindroame specifice;

- Alte studii de laborator care oferă informații relevante;

- Diagnostic diferențiat.

Sindroamele epileptice sunt specificate în funcție de vârsta de debut (perioada nou-născut și sugari (0-24 luni), perioada copilăriei, la o vârstă variabilă) și de tipul sindromului (sindroame de epilepsie generalizată, epilepsie focală), sindroame de epilepsie focală și generalizată și sindroame asociate cu EED sau deteriorare neurologică progresivă) (Tab. 6) [20, 23].

*Tabelul 6.*

### Sindroame epileptice [23]

<b>I. Sindroame epileptice neonatal-infantile</b>	Prescurtarea denumirii
- <i>CDKL5</i> -encefalopatie de dezvoltare și epileptică	<i>CDKL5-DEE</i>
- Sindromul Dravet	
- Encefalopatie epileptică și de dezvoltare infantilă precoce	<i>DS</i> <i>EIDEE</i>
- Epilepsia sugarului cu crize focale migratoare	
- Epilepsie genetică cu convulsii febrile plus	<i>EIMFS</i>
- Convulsii gelastice cu hamartom hipotalamic	<i>GEFS+</i>
- Sindromul deficitului de transportor de glucoză 1	<i>GS-HH</i>
- Sindromul spasmului epileptic infantil	<i>GLUT1DS</i>
- <i>KCNQ2</i> -encefalopatie de dezvoltare și epileptică	
- Epilepsia mioclonică a sugarului	<i>IESS</i>
- Epilepsia clustering a protocadherinei 19	<i>KCNQ2-DEE</i>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatie de dezvoltare și epileptică dependentă de piridoxină (<i>ALDH7A1</i>)</li> <li>- Encefalopatie epileptică și de dezvoltare dependent de deficitul de piridox(am)ină 5'-fosfat (<i>PNPO</i>)</li> <li>- Epilepsie familială autolimitată neonatal-infantilă</li> <li>- Epilepsie infantilă autolimitată</li> <li>- Epilepsie neonatală autolimitată</li> <li>- Sindrom Sturge–Weber</li> </ul>	<p><i>MEI</i> <i>PCDH19</i>      <i>clusteing</i> <i>epilepsy</i> <i>PD-DEE</i>  <i>P5PD-DEE</i>  <i>SeLFNIE</i>  <i>SeLIE</i> <i>SeLNE</i> <i>SWS</i></p>
<b>II. Sindroame epileptice ale copilului</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia vizual occipitală a copilăriei</li> <li>- Encefalopatia de dezvoltare și epileptică cu activare spike-și-unde în somn</li> <li>- Encefalopatie epileptică cu activare spike-și-unde în somn</li> <li>- Epilepsie cu mioclonie a pleoapelor</li> <li>- Epilepsie cu absențe mioclonice</li> <li>- Epilepsie cu convulsii mioclonico-atonice</li> <li>- Sindromul de epilepsie legat de infecții febrile</li> <li>- Epilepsie hemiconvulsii-hemiplegie</li> <li>- Sindromul Lennox-Gastaut</li> <li>- Epilepsia lobului occipital fotosenzitivă</li> <li>- Epilepsia autolimitată cu convulsii autonome</li> <li>- Epilepsie autolimitată cu vârfuri centrotemporale</li> </ul>	<p><i>COVE</i> <i>DEE-SWAS</i>  <i>(EE-SWAS)</i>  <i>EEM</i> <i>EMA</i> <i>EMAtS</i> <i>INCENDII</i> <i>HHE</i> <i>LGS</i> <i>POLE</i> <i>SeLEAS</i> <i>SeLECTS</i></p>
<b>III. Epilepsii idiopatice generalizate</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie absență a copilăriei</li> <li>- Epilepsie cu convulsii tonico-clonice generalizate</li> <li>- Epilepsie absență juvenilă</li> <li>- Epilepsia mioclonică juvenilă</li> </ul>	<p><i>CAE</i> <i>GTCA</i>  <i>JAE</i> <i>JME</i></p>
<b>IV. La vârstă variabilă</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia cu caracteristici auditive</li> <li>- Epilepsia cu convulsii induse de citire</li> <li>- Epilepsie focală familială cu focare variabile</li> <li>- Epilepsia lobului temporal mezial familială</li> <li>- Epilepsia lobului temporal mezial cu scleroză hipocampică</li> <li>- Epilepsia mioclonală progresivă</li> </ul>	<p><i>EAF</i> <i>EwRIS</i> <i>FFEVF</i> <i>FMTLE</i> <i>MTLE-HS</i>  <i>PME</i></p>

- Sindromul Rasmussen - Epilepsie hipermotorie (hiperkinetică) legată de somn	<i>RS</i> <i>SHE</i>
--	-------------------------

Printre sindroamele epileptice se citează entitățile electroclinice sau sindroamele chirurgicale desemnate drept „constelații” în anul 2010, printre care sunt descrise următoarele: epilepsia lobului temporal mezial cu scleroză hipocampică (*MTLE-HS*), sindromul Rasmussen, crizele gelastice cu hamartom hipotalamic și epilepsia hemiconvulsii-hemiplegie, care ar trebui considerate ca sindroame de etiologie specifice. Recunoașterea acestor sindroame este importantă, deoarece ghidează tratamentul optim. Acest tip de epilepsii pot fi deosebite inițial pe baza prezenței ori absenței unei condiții structurale sau metabolice și ulterior pe baza modului primar de debut al crizelor (generalizate – focale).

Având în vedere progresele semnificative în domeniul geneticii, neuroimagingului și imunologice, studiile în domeniul epilepsiei vor continua cu scop de identificare a noilor etiologii cu fenotipuri distincte. Iar, SE specifice etiologiei ar trebui considerate o activitate în curs de dezvoltare. Pe măsură ce știința avansează în era medicinei de precizie, este importantă asigurarea unui sistemul precis de clasificare care ar putea fi eficient din punct de vedere terapeutic pentru a minimiza sau elimina crizele, precum și pentru a atenua sau preveni comorbiditățile.

### **Diagnostic etiologic**

Următorul nivel de diagnostic (**Nivel 4**) constă în aprecierea etiologiilor specifice (genetică, structurală, infecțioasă, metabolică, imună, necunoscută), responsabile de apariția crizelor. O problemă critică este de a considera etiologia epilepsiei la toate nivelurile de diagnostic. Grupul operativ ILAE a avut o dezbatere cu privire la opțiunea preferată pe termen lung pentru acest nivel de diagnostic, iar sugestiile au inclus „etiologia epilepsiei”, „epilepsii cu etiologii specifice” și „epilepsii cu etiologie necunoscută”. Acest nivel de diagnostic reflectă eforturile științifice actuale și deschide poarta către o abordare cu precizie a cauzei EP, necesar pentru determinarea tratamentului specific. Capacitatea de a

face un diagnostic etiologic este în corelație cu revoluția rapidă în genetică și în alte domenii, cum ar fi neuroimagistica [15, 16, 17].

Conceptul de EP genetică presupune rezultatul direct al unui defect genetic cunoscut sau presupus, în care crizele sunt simptomul central al tulburării. Un defect genetic poate apărea la un nivel cromozomial sau molecular. Termenul „Genetic” cuprinde mai multe concepte, dintre care unul sau, uneori, toate se pot aplica la un anumit pacient. Cel mai simplu este când mutația genetică cauzatoare este cunoscută. Mutațiile genice specifice sunt cunoscute doar în minoritate la pacienții cu EP. Pot apare mutații *de novo*, care nu sunt mai puțin frecvente. Sunt găsite din ce în ce mai multe, mutații *de novo*. Acest lucru explică absența unui istoric familial de crize epileptice și adesea reticența familiei de a accepta că genele ar putea juca un rol etiologic esențial. În mod ideal, trebuie să fie identificată gena și mecanismele care au contribuit la această mutație. Acest grup include și SE, pentru care este caracteristică agregarea familială, ca în EP generalizate genetice. Având o etiologie genetică nu se exclude o contribuție de mediu în apariția epilepsiei. În ultimii ani au fost descoperite peste 40 de mutații responsabile de dezvoltarea epilepsiilor genetice [13].

Printre tipurile de anomalii genetice care determină tipul epilepsiei cităm următoarele:

- 15q13.3 MICRODELETION SYNDROME – crize generalizate (absențele, mioclonice, clonice)
- 18q- SYNDROME – debut precoce; crize autonome (aritmie, apnoe)
- INV-DUP (15) OR IDIC (15) – crize focale, generalizate
- DEL 1p36 - crize focale, generalizate
- ANGELMAN SYNDROME – crize generalizate
- DOWN SYNDROME (TRISOMY 21) – crize focale, generalizate
- KLEINFELTERS SYNDROME (XXY) – crize generalizate
- MILLER DIEKER SYNDROME (DEL 17p)

- PALLISTER KILLIAN SYNDROME (TETRASOMY 12p) – toate tipuri
- RING 14 (r14) SYNDROME – crize focale, sindrom Ohtahara
- RING 20 (r20) SYNDROME – crize nocturne a lobului frontal
- TRISOMY 12p – crize generalizate
- WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME (DEL 4p) – crize generalizate

În unele cazuri, sindromul epileptic nu poate fi recunoscut chiar dacă etiologia este stabilită și nivelul 4 din Clasificare poate fi îndeplinit. O cauză genetică poate fi asociată cu mai multe SE. Prin efectuarea unui diagnostic de SE sau un diagnostic etiologic este important să vizăm dacă abordarea terapeutică poate fi posibilă. Putem oferi câteva exemple: (1) prezența mutațiilor SCN1A în sindromul cu denumirea „epilepsie familială genetică cu convulsii febrile plus” (GEFS+), include fenotipul de convulsii febrile, caz în care medicația nu este necesară, în contradicție cu un pacient cu „Sindromul Dravet”, care presupune mutația SCN1A [26], necesând tratament plurimedamentos; (2) un alt exemplu, presupune o condiție metabolică cu deficit de transportor de glucoză tip 1. Un astfel de deficit poate cauza diverse SE cum ar fi „Epilepsia juvenilă absență” și „Epilepsia cu convulsii mioclonic-atonice”, care necesită abordări terapeutice speciale, de asemenea, și „Sindromul deficitului de transportor de glucoză 1”, pentru care dieta ketogenică constituie o abordare terapeutică uzuală [27, 28]. Diagnosticul epilepsiilor genetice se face prin testarea genetică moleculară pentru modificări ale secvenței într-o serie de gene asociate cu epilepsia în copilărie.

Epilepsiile care apar ca rezultat al unei cauze structurale sau metabolice separate, deseori sunt unite într-un grup, pentru a le putea separa de conceptul genetic, deoarece ambele pot fi deseori inseparabile. Printre acestea sunt citate epilepsiile secundare unor leziuni structurale sau metabolice, care nu corespund criteriilor unor modele electroclinice specifice. Cauzele unor astfel de epilepsii sunt multiple și includ următoarele entități: (1) malformații corticale (hemimegalencefalie, heterotopii, etc.); (2) sindroame neurocutanate (scleroza tuberoasă, Sturge-Weber, etc.); (3) tumori; (4) infecții; (5) traume; (6) leziuni cerebrale

perinatale; (7) srtoke; (8) etc. Imaginile de imagistică prin RMN pot furniza informații cu privire la oricare din malformațiile structurilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni frecvent observate în EP.

Cauzele infecțioase și imune sunt pentru prima dată incluse în clasificarea epilepsiilor, presupunând unele forme de EP, care necesită abordări specifice de diagnostic (punție lombară, examinări imunologice și imagistice speciale).

Epilepsiile determinate de cauze care în cea mai mare parte sunt necunoscute, certifică necesitatea investigațiilor ulterioare, pentru a identifica cauza epilepsiei. Aceste epilepsii constituie 1/3 din toate epilepsiile, sunt cel mai puțin înțelese. În trecut erau denumite – criptogene.

Crizele neonatale benigne și convulsiile febrile au fost specificate într-un compartiment aparte ca „condiții cu crize epileptice care tradițional nu sunt diagnosticate ca o formă de epilepsie în sine”.

Etiologia definitivă a EP poate fi cunoscută, cu toate că factorii care influențează fenotipic „Variabilitatea”, de obicei, nu sunt încă înțeleși. De exemplu: modificările de gene sau influența factorilor de mediu. Multe diagnoze etiologice noi sunt în curs de dezvoltare, cum ar fi encefalopatia mioclonică cu regres intelectual (CHD2). Aceste tipuri de epilepsii sunt similare cu sindromul Dravet, etc. [29, 30].

Este evident că la toate nivelurile de diagnostic al EP, ar trebui să se ia în considerație mai multe cauze. La unii pacienți, etiologia nu va fi cunoscută. Este necesar de a extinde în continuare cunoașterea etiologiei EP, pentru identificarea grupurilor distincte. În multe cazuri, etiologiile multiple se aplică de comun și pot fi utilizate reciproc, deoarece acestea nu sunt menite să fie incluse în grupuri care să se excludă reciproc. De exemplu, scleroza tuberoasă este o boală complexă, având atât o cauză genetică, cât și una structurală. Ambele grupuri etiologice furnizează un suport diferit, pentru căi terapeutice relativ diverse: tuberectomia și ținta terapeutică la mamifere – inhibitorul rapamycin-ei (mTOR) [15, 16].

### **Diagnosticul epilepsiilor la copii**

Pentru a efectua un diagnostic de certitudine al epilepsiilor copilului este necesar să parcurgem toate etapele diagnosticului și, cel mai

important e să recunoaștem crizele epileptice. Încadrarea manifestărilor epileptice paroxistice într-un tip de epilepsie sau sindrom epileptic presupune parcurgerea unui demers ce are la bază câțiva pași consecutivi: colectarea anamnezei, efectuarea examenului clinic, și examinarea paraclinică de rutină (investigații de laborator și EEG) sau mai avansată (imagistica prin RMN cerebrală și testare molecular-genetică) [18, 31]. Acești pași de diagnostic succesiune logică [31]. Pentru recunoașterea crizelor este necesar să cunoaștem particularitățile acestora, dar și specificul de dezvoltare a creierului la copii.

### **Particularități epileptogene la copii:**

1. Hiperexcitabilitatea relativă a SN imatur poate duce la crearea unui proces ce va constitui un substrat pentru dereglările severe convulsive. Unul dintre aceste substraturi este dezvoltarea hipsincroniei grupelor de neuroni;
2. Creierul imatur poate fi predispus să dezvolte circuite care pot menține hipsincronizarea neuronală, din cauza conexiunilor interneuronale în joncțiunile sinaptice și nonsinaptice, care lipsesc în creierul adultului. De exemplu, densitatea sinaptică în creierul imatur către vârsta de 2 ani este de două ori mai mare decât în creierul adultului;
3. Creierul imatur poate dezvolta conexiuni anormale după lezare în anumite arii, ex. hipocamp sau cortexul limbic.

### **Specificul crizelor la nou-născut și sugar:**

**Crizele neonatale** sunt diferite de cele la alte vârste, sunt crize cu debut din momentul nașterii până la vârsta de 2 luni. Crizele de tip epileptic pot prezenta primul simptom de suferință neurologică a nou-născutului. Nou-născutul nu este capabil să susțină o descărcare epileptică generalizată de tipul crizei tonico-clonice generalizate sau a absențelor, crize ce nu pot fi întâlnite la această vârstă. La ei sunt frecvente crizele subtile motorii.

Cel mai frecvent la nou-născut **ctizele** sunt limitate sau atipice: crize **aversive**; accese de nistagmus; crize operculare; mișcări de înot sau pedalare; crize de apnee, fenomene vasomotorii; crize tonice cu extensia membrilor, mimând crizele de decerebrare sau decorticare; crize clonice

multifocale sunt cele mai frecvente tipuri de criză întâlnite la nou-născutul la termen, se caracterizează prin clonii ritmice, migratorii de la un membru la altul și focale (sunt repetitive și localizate la un singur membru); crize mioclonice masive – mișcări bruște, de mare amplitudine, prin contracția musculaturii axiale producând flexia capului, abducția brațelor, extensia membrelor inferioare etc.

Marea majoritate a crizelor sunt simptomatice și apar ca reacție a creierului la o leziune acută. Crizele sunt de durată scurtă, dispărând singure sau prin tratament etiologic specific. Deși aceste crize pot fi de origine epileptică, fiind generate de descărcări hipersincrone ale unei populații neuronale, apariția lor în relație cu tulburarea SNC, face ca ele să nu fie considerate epileptice. Există însă și crize epileptice ce apar ca urmare a unei tulburări cronice a SNC cu debut în perioada neonatală și care pot fi extrem de rezistente la terapia MAE specifică.

**Crizele epileptice la sugar** sunt polimorfe. Se clasifică în mod curent în crize focale și generalizate, cu sau fără de pierderea conștienței. Crizele focale prezintă frecvent o asociere de: fenomene motorii manifestate prin clonii ale pleoapelor, clonii sau hipertonia unei comisuri labiale, a unui membru sau hemicorp, clonii oculare, deviația conjugată a capului și ochilor; automatisme cu privire fixă, masticatie; crize vegetative prin midriază, cianoză, bradicardie sau tahicardie, hiperpnee sau apnee.

La toate nivelurile de diagnostic, ar trebui să ia în considerare mai multe cauze ale epilepsiei pacientului. **Examenul clinic** întrunește identificarea tipului de criza, determinarea etiologiei, anamneza detaliată, evaluarea neurologică, evaluarea psihologică. La această etapă se verifică dacă este vorba despre o criză epileptic sau nonepileptică. În continuare vom verifica ce fel de **fenoman** are loc. Provocat sau neprovocat? Acut sau recurent? Determinat de un factor precipitant sau nu? Apare sub influența unor stimuli? Pe fondalul unor afecțiuni cerebrale? Apreciem prezența unei epilepsii (dacă criza s-a repetat)? Încercăm să încadrăm criza într-o anumită tipologie posibilă. **Examenul paraclinic** se face prin investigații biochimice și metabolice; investigații toxicologice; puncție lombară; EEG, cu probele de sensibilizare (hiperventilație, stimularea luminoasă intermitentă, de somn); monitorizarea video-EEG, electrocor-



ticografia, cartografierea creierului; CT cerebral (calcificări cerebrale, tumori cerebrale); RMN cerebral (displazii difuze, leziuni vasculare, demialinizările și altele), MRA, SPECT, PET; Radiografia simplă de craniu (calcificări, TCC); Angiografia (malformații arterio-venoase); explorările izotopice (chirurgia epilepsiei).

EEG este singura metodă de investigație care ajută la: (1) stabilirea tipului de epilepsie; (2) alegerea medicației specifice; (3) controlul eficienței tratamentului; (4) stabilirea timpului necesar de continuare a terapiei, respectiv de întrerupere a terapiei.

**Diagnosticul de EP nu poate fi stabilit niciodată numai pe baza înregistrărilor EEG intercritic și nu poate niciodată fi exclus pe bază de înregistrare intercritică**

Astfel, diagnosticul epilepsiei se bazează pe

Examen clinic:

1. identificarea tipului de criză, determinarea etiologiei, anamneza detaliată, evaluarea neurologică, evaluarea psihologică).

Examen paraclinic:

2. Investigații biochimice și metabolice;
3. Investigații toxicologice;
4. Puncția lombară;
5. EEG, cu probele de sensibilizare (hiperventilație, stimularea luminoasă intermitentă, de somn);
6. Monitorizarea video-EEG, electrocorticografia, cartografierea creierului;
7. CT cerebral (calcificări cerebrale, tumori cerebrale);
8. MRI cerebral (displazii difuze, leziuni vasculare, demialinizările și altele), MRA, SPECT, PET;
9. Radiografia simplă de craniu (calcificări, TCC);
10. Angiografia (malformații arterio-venoase);
11. Explorările izotopice (chirurgia epilepsiei).

**Complicațiile și comorbiditățile**

Ultimul compartiment al clasificării propuse include comorbiditățile, o unitate nouă apărută în clasificarea EP. Pe de o parte, pacienții pot avea o serie de comorbidități asociate la orice nivel al cadrului de diagnosticare. Pe

de altă parte, activitatea epileptiformă implică abundențe și interferează cu neurodezvoltarea, cu încetinirea cognitivă și de multe ori cu regresul în dezvoltare, uneori, are consecințe psihice și comportamentale. Ameliorarea activității epileptiforme are potențialul de îmbunătățire a consecințelor de dezvoltare ale dizordinilor instituite [21]. Activitatea epileptiformă poate provoca regresul neuropsihic la copilul cu dezvoltarea anterior normală, sau la altul, la care dezvoltarea a fost întotdeauna întârziată, ulterior arătând o dezvoltare de platou sau o regresie. Aceasta fiind o problemă critică din punct de vedere clinic, este adesea reflectată în observațiile părinților.

Pe parcursul diagnosticului vor fi identificate și gestionate în mod corespunzător următoarele performanțe: psihologice, de învățare, cognitive, de memorie, caracteristicile comportamentale, socializarea (prezența comportamentelor autistice severe). Descrierea comorbidităților specifice va permite recunoașterea bolii și tratamentul corect al EP [15, 26].

**Diagnosticul diferențial** se face cu toate tipurile de crize nonepileptice, care le urmăriți în tabelul de mai jos (*tab. 7*).

*Tabelul 7.*

**Tipuri de sindroame nonepileptice (diagnostic diferențial cu crizele epileptice), [18]**

<b>Tipul sindromului</b>	<b>Cauze declanșatoare</b>
Sincopa și crizele anoxice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sincopa vasovagală</li> <li>- Crizele anoxice reflexe</li> <li>- Spasmul hohotului de plans</li> <li>- Sincopa prin hiperventilație</li> <li>- Manevra Valsalva compulsive</li> <li>- Sincopa neurologică</li> <li>- Sufocarea</li> <li>- Intoleranța ortostatică</li> <li>- Sindromul de QT lung</li> <li>- Sincopa cardiac</li> <li>- Crizele hipercianotice</li> </ul>
Afecțiuni comportamentale, psihologice și psihiatrice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reveria/neatenția</li> <li>- Autogratificarea</li> <li>- Imaginea eidetică</li> <li>- Crize de furie</li> <li>- Experiențe extracorporale</li> <li>- Atacuri de panică</li> <li>- Stări disociative</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crize nonepileptice psihogene</li> <li>- Halucinații</li> <li>- Boală fictivă</li> </ul>
Afecțiuni ale somnului	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afecțiuni motorii ritmice legate de somn;</li> <li>- Mișcări bruște hipnagogice</li> <li>- Parasomnii</li> <li>- Afecțiuni ale somnului REM</li> <li>- Mioclonii neonatale benigne în somn</li> <li>- Mișcări periodice ale membrelor inferioare</li> <li>- Narcolepsie-cataplexie</li> </ul>
Afecțiuni motorii paroxistice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ticuri</li> <li>- Stereotipii</li> <li>- Diskinezii kinesigenice sau nonkinesigenice paroxistice</li> <li>- Diskinezii paroxistice induse de activitatea fizică</li> <li>- Privirea paroxistică tonică în sus benignă</li> <li>- Ataxie episodică</li> <li>- Hemiplegie alternantă</li> <li>- Hiperekplexie</li> <li>- Sindrom opsoclonus-mioclonus</li> </ul>
Afecțiuni asociate migrenei	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrena cu aura vizuală</li> <li>- Migrenă hemiplegică familială</li> <li>- Torticolis paroxistic benign</li> <li>- Vertij paroxistic benign</li> <li>- Emeză ciclică</li> </ul>
Diverse alte evenimente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miocloniile benigne ale sugarului și atacurile frisonante</li> <li>- Starea de neliniște motorie</li> <li>- Sindrom Sandifer</li> <li>- Căderi nonepileptice ale capului</li> <li>- Spasmus nutans</li> <li>- Presiune intracraniană crescută</li> <li>- Sindrom dureros extrem paroxistic</li> <li>- Mioclonus spinal</li> </ul>

Examenul neurologic în momentul crizei va permite evidențierea unor deficite neurologice motorii (paralizia tranzitorie postcritică), sau tulburări de limbaj, ajută la stabilirea diagnosticului topografic (sursa focarului epileptogen).

Modificările EEG intercritice sunt prezente numai în situații foarte limitate semnificative pentru diagnosticul de epilepsie. Nu există epilepsie fără crize clinice. Diagnosticul în epilepsie nu poate fi stabilit

niciodată numai pe baza de înregistrare EEG intercritică și nu poate niciodată fi exclus pe bază de înregistrare intercritice.

Se intenționează de a examina modificările plasticității în rețelele din creier, modificările la acest nivel care au loc în EP, modelele animale de epileptogeneză, și modul în care am putea influența aceste procese. Reorganizarea creierului în EP și felul cum plasticitatea creierului afectează funcțiile motorii, cognitive și structurale, trebuie să fie studiate. Este important să se ajungă, în cele din urmă, asupra cunoașterii proceselor evolutive din creierul epileptic și modul în care am putea folosi diferite tehnici de modulare pentru tratarea EP refractare. Imagistica cerebrală prin RMN cu protocol epilepsie este indicată în special în epilepsiile farmacorezistente. Scopul este de a depista unele anomalii de dezvoltare sau alte anomalii structural ale creierului.

Tratamentul epilepsiei corelează cu tipul crizelor și toleranța la medicație antiepileptică (MAE), (tab. 8). La necesitate se face tratament etiologic. La instituirea tratamentului trebuie să fie confirmat un diagnostic cert de epilepsie. Tratamentul se inițiază cât mai precoce posibil de la debutul epilepsiei (tab. 8). Este necesar de supravegheat eficiența tratamentului prin două criterii: criteriul clinic – absența crizelor epileptice pe fondal de tratament și cel EEG – ameliorarea traseului. Examinările suplimentare sunt indicate de către medicul specialist (neurolog, genetician, neurochirurg, imagistica cerebrală prin RMN), la fel și examinări clinice periodice de laborator inclusiv și EEG.

*Tabelul 8.*

### **Principii de tratament anticonvulsiv cu medicație antiepileptică (MAE)**

- Alegerea preparatului mai puțin toxic, cu cele mai puține efecte adverse, în raport cu eficiența sa pentru un anumit tip de criză/sindrom, efectele secundare, particularitățile individuale ale pacientului
- La debut – monoterapie, în caz de eșec – bi- sau politerapie
- Respectarea modului de administrare corect
- Utilizarea unei doze corecte de MAE
- Administrarea rapidă a medicației anticonvulsivante
- DAE se introduce lent, progresiv, doza zilnică se crește treptat până la atingerea unei concentrații serice terapeutice fără efecte adverse semnificative
- Evitarea dozelor mici și frecvente sau dozele individuale insuficiente

- După fiecare doză nou introdusă de MAE se monitorizează starea pacientului
- Decizia de a trece la o terapie de linie superioară se va lua în timp util
- Dozele se pot reduce în funcție de controlul crizelor până la limita inferioară care asigură controlul complet al crizelor
- După câțiva ani de tratament (5 ani) cu un bun control al crizelor se pune problema suspendării terapiei care se va face foarte lent începând cu 1/4 sau 1/5 din doza zilnică, la 4-6 luni interval, sub un control EEG

Este recomandată **asistența psihosocială**. Problemele psihologice majore sunt reprezentate de abilitățile cognitive scăzute și tulburările comportamentale, la unii epileptici. Prezența acestora impune încadrarea bolnavului într-un program educațional special multidisciplinar, de lungă durată, adaptat permanent nevoilor copilului.

**Tratamentul chirurgical** se adresează pacienților cu EP rezistentă la tratament și în special celor cu forme focale. Intervențiile sunt practicate în centre specializate după un studiu preoperator îndelungat în care bolnavul este evaluat clinic, EEG, neuroimagic. Există multiple tehnici chirurgicale ce vor fi selectate după criteriile clinice și paraclinice.

**Dieta ketogenică (DK)** - bogată în lipide, săracă în carbohidrați și proteine; necesită suplimentare cu vitamine și minerale, o modalitate de tratament folosită încă din anii 1920 ca tratament pentru epilepsia intracabilă. Acesta a fost propus ca un tratament dietetic care ar produce beneficii similare cu postul. DK și variantele sale sunt o alternativă bună pentru pacienții cu EP, ținând cont de faptul că tipul de dietă trebuie conceput individual și că dietele mai puțin restrictive sunt de obicei opțiuni mai bune pentru copii, adolescenți și adulți. La copii poate fi utilizată: Dieta Atkins modificată (DAM) și Dieta cu indice glicemic scăzut (LGID).

**Stimularea vagală** - o alternativă în tratamentul EP rezistente la MAE și la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune terapeutică. Indicațiile în rândul pacienților pediatrici sunt în SLG, EP generalizate primare și de asemenea în crizele de origine structurală cu rezultate variabile.

Astfel, EP se prezintă ca o tulburare de rețea a creierului, caracterizată printr-o predispoziție de durată pentru a genera crize epileptice și conse-

cințe neurobiologice, cognitive și psihosociale ca rezultat al acestei afecțiuni. Epilepsia nu are o evoluție previzibilă. Epilepsia poate apărea la orice vârstă și se poate agrava după o ameliorare. Afectează inițial o anumită arie a creierului și poate să se extindă într-o altă arie cerebrală. Unele tipuri de epilepsie dispar când copilul ajunge la adolescență. Alte tipuri pot persista toată viața.

### **Concluzii.**

1. Boala epileptică reprezintă o cauză majoră de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvență crescută printre copii, se poate observa la orice vârstă, dar cea mai vulnerabilă este vârsta de sugar, care are particularitățile sale predispozante pentru dezvoltarea crizelor (pragul convulsivant scăzut și excesul de excitație);
2. Este dificil de stabilit diagnosticul de epilepsie și formele acesteia la copiii de vârstă mică, deoarece epilepsia se asociază deseori cu tulburări de neurodezvoltare;
3. Examenul electroencefalografic (cel mai sigur test de apreciere a tipului de criză a formei epilepsiei) este unul oportun în diagnosticarea epilepsiilor la etapele timpurii, modificările epileptice corelând cu debutul epilepsiei. Traseele electroencefalografice sunt marcate printr-o variabilitate mare a traseelor: descărcări epileptiforme generalizate, lateralizate, hipsaritmice, etc;
4. Diagnosticul unui sindrom epileptic necesită mai multe etape: (1) recunoașterea crizei, distincția ei epileptică, (2) clasificarea epilepsiei în funcție de tipul crizei, (3) confirmarea sindromului epileptic, (4) clasificarea epilepsiei în funcție de etiologie. Toți acești pași sunt respectați în clasificarea modernă a epilepsiei și sindroamelor epileptice (ILAE 2017);
5. Factorii etiologici implicați în epilepsiile copilului mic sunt variabili. Examenul imagistic, testările genetice și metabolice favorizează diagnosticul etiologic al epilepsiilor, furnizând informații cu privire la oricare din malformațiile structurilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni frecvent observate, dar și modul în care se va gândi tratamentul;
6. O parte din epilepsiile copilului au cauze necunoscute, consti-

tuind 1/3 din toate epilepsiile, și sunt cel mai puțin elucidate, necesitând investigații suplimentare pentru extinderea în continuare a cunoașterii etiologiei;

7. Tulburările psihologice, de învățare, cognitive, de memorie, comportamentale, de socializare etc., deseori se asociază la copiii cu epilepsie. Identificarea pe parcursul diagnosticului al comorbidităților specifice va permite recunoașterea bolii și tratamentul corect al epilepsiei.

### **Bibliografie.**

1. Ilciuc I, Bârcă A, Hadjiu S. Epilepsia și sindroamele epileptice la copii. În: Monografie, Chișinău, 2000, p. 100.
2. Millet D. The Origins of EEG. In: *International Society for the History of the Neurosciences* – ISHN, 2002.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*. 2014, 55(4): 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550
4. Giuditta Pellino, Raffaella Faggioli, Laura Madrassi, et al. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. In: *Epilepsy & Behavior*. 2022; 127: 108-498.
5. McAbbe GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. In: *Am Fam Physician*. 2000, 62(5): 1109-1116.
6. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. In: *Curr Opin Neurol*. 2003, 16(2): 165-70.
7. Vining EP. Pediatric seizures. In: *Emerg Med Clin North Am*. 1994, 12(4): 973-988.
8. Freitag CM, May TW, Pfafflin M, König S, Rating D. Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes in Children and Adolescents: A Population-Based Prospective Study in Germany. In: *Epilepsia*. 2001, 42(8): 979-985.
9. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. In: *Epilepsia*. 2011, 52: 1058–1062.
10. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al., Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. Special Report. *Epilepsia*. 2016 \*\*(\*) : 1–8. doi: 10.1002/epi4.52016.
11. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In: *Epilepsia*. 2005, 46: 470-472.
12. Brophy G.M., Bell R., Claassen J. et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocrit Care*. 2012, 17(1): 3-23.
13. Fisher RS, Helen Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. 2016. In: Available at: [http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/Classification\\_SeizureILAE-2016.pdf](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/Classification_SeizureILAE-2016.pdf). Accessed July 7, 2016.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, et al. Revised terminology and concepts for

- organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on
15. Classification and Terminology, 2005-2009. In: *Epilepsia*. 2010, 51: 676-685.
  16. Fisher RS, Cross JH, D'Souza, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. In: *J Epilepsia*. First published: 8 March 2017, Full publication history DOI: 10.1111/epi.13671.
  17. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N et al. In: *Epilepsy. Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18024.
  18. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia*. 2017. doi:10.1111/epi.13709
  19. Mioara Cristina AVASILICHIOAEI, Mihaela Adela IANCU, Dumitru MATEI. Tipologia manifestărilor epileptice în rândul populației pediatrice. In: *Ro J Med Pract*. 2020; 15(2): 137-148. DOI: 10.37897/RJMP.2020.2.3
  20. Nordli DR Jr. Focal and Multifocal Seizures. In Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (editors). Paediatric neurology: principles and practice, 6th edition. In: *Philadelphia: Elsevier*. 2018; pp 531-537.
  21. Holmes GL. Generalized Seizures. In Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (editors) – Paediatric neurology: principles and practice, 6th edition. In: *Philadelphia: Elsevier*. 2018, pp 524-530.
  22. ILAE – International League Against Epilepsy (2018). Epilepsy Imitators. <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsyimitators.html>, accesat la 30 august 2018.
  1. 22. K. Yu. Mukhin O. A. Pylaeva, V. S. Kakaolina M. Yu. Bobylova. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. In: *Rus J Child Neur*; 2022, 17(1). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95>
  23. Elaine C. Wirrell, Rima Nababout, Ingrid E. Scheffer et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. In: *Epilepsia*. 2022; 63:1333-1348. DOI: 10.1111/epi.17237
  24. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. In: *Epilepsia*. 1980; 21:43-55.
  25. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. In: *Epilepsia*. 2001; 42:1273-8.
  26. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. In: *Nat Genet*. 2000, 24: 343-345.
  27. Mullen SA, Marini C, Suls A, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. In: *Arch Neurol*. 2011, 68: 1152-1155.
  28. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. In: *Ann Neurol*. 2012, 72: 807-815.
  29. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. In: *Nat Genet*. 2013, 45: 825-830.
  30. Jehi L, Wylie E, Devinsky O. Epileptic encephalopathies: optimizing seizure control and developmental outcome. In: *Epilepsia*. 2015, 56: 1486-1489.
  31. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette Net al. In: *Epilepsy. Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18024



## 2. STATUSUL EPILEPTICUS LA COPII

(Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Groppa Stanislav)

### 1.1 Definiția și clasificarea statusului epileptic

Statusul epileptic (SE) la copii și adolescenți este o afecțiune severă, cu morbiditate și mortalitate înaltă. Se estimează că pe an aproximativ unul din 50 de copii cu epilepsie dezvoltă SE, cu o incidență maximă sub vârsta de 2 ani. SE este adesea denumit drept „o expresie maximă a epilepsiei” [7,8]. Este, de asemenea, o expresie foarte severă a unei afecțiuni cerebrale acute sau a unei perturbări sistemice care duce la hiperexcitarea excesivă a țesutului nervos. De-a lungul anilor definiția SE s-a bazat pe termenul „criză prelungită sau repetitivă”. Schema de diagnostic propusă în 2001 s-a axat pe faptul că SE a fost clasificat în dependență de tipul crizelor [19]. În raportul ILAE din 2006, SE a fost definit conceptual ca „eșecul mecanismelor naturale de suprimare a convulsiilor, responsabile pentru încetarea acestora”, fără a menționa un interval de timp specific pentru acesta [5]. Niciuna dintre definițiile menționate mai sus nu au ghidat clinicienii în deciziile lor de tratament sau nu au ajutat la îmbunătățirea rezultatelor prin stabilirea unor standarde clare cu privire la inițierea tratamentului de urgență, care ar trebui să fie administrat. În trecut, experții sugerau 30 min ca fiind destul pentru elaborarea conceptului de acces „fix și de durată”. În ultimele două decenii durata acceselor în studiile clinice și recomandările pentru inițierea tratamentului au fost schimbate progresiv la 20 min și apoi la 10 min. Lowenstein și colegii au sugerat că o criză tonico-clonică generalizată cu durata mai mare de 2-3 min este anormal de prelungită și necesită a fi tratată ca SE. Ei au recomandat limita de timp pentru starea convulsivă prelungită de 5 min. Acest concept a schimbat viziunile asupra definiției clasice a SE [58].

Comisia de Clasificare și Terminologie ILAE și-a propus să realizeze o definiție unificatoare și o clasificare mai detaliată a SE. Deoarece cunoștințele curente privind fiziopatologia și elementele de bază neurobiologice ale SE sunt departe de a fi complete, grupul de lucru a

recunoscut că o definiție propusă ar trebui să includă două dimensiuni: în primul rând, o abordare conceptuală bazată pe dovezi științifice și, în al doilea rând, un cadru operațional de ghidare a managementului SE. Clasificarea se referă la modul în care elementele sunt organizate și ar trebui să se bazeze în mod ideal pe baze neurobiologie pentru a forma clase sau entități naturale. Astfel a fost expusă următoarea definiție a SE: „*Status epilepticus este o condiție care rezultă fie din eșecul mecanismelor responsabile de încetarea convulsiilor sau de inițiere a mecanismelor, ce duc la convulsii anormale de prelungite (după timpul t1). Este o afecțiune care poate avea sechele pe termen lung (după punctul t2), inclusiv moartea neuronală, leziuni neuronale și alterarea rețelelor neuronale, în funcție de tipul și durata crizelor*” [58].

Există două aspecte noi incluse în această definiție: în primul rând, conceptual, SE nu reprezintă doar un „eșec al mecanismelor de suprimare a crizelor”, așa cum a fost menținut în 2006. Progresele recente în înțelegerea de bază a SE au arătat că există probabil o multitudine de procese simultane, care stau la baza SE, sugerând ideea că inițierea mecanismelor de perpetuare pare a fi cel puțin la fel de importante ca și eșecul celor de suprimare. În al doilea rând, cele două puncte de timp, t1 și t2, sunt foarte relevante din punct de vedere clinic: punctul de timp t1

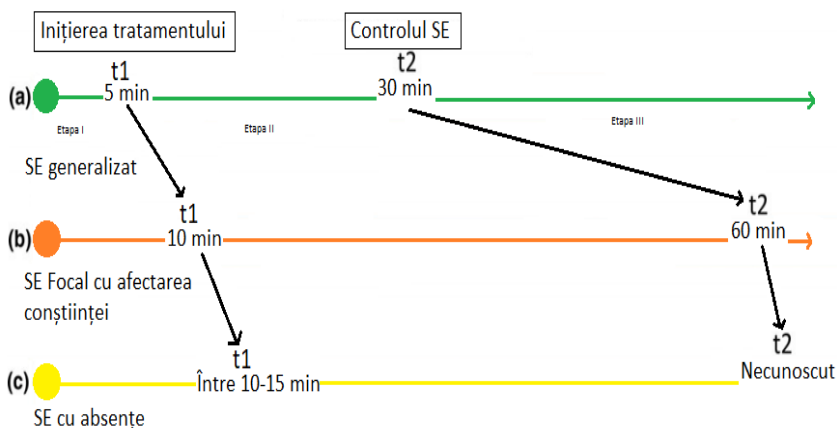


Fig. 1. Limitele de timp pentru t1 și t2 în diferite tipuri de SE

indică o criză anormal de prelungită și este puțin probabil să se oprească spontan într-o unitate de timp specificat. Există dovezi din cercetările clinice că acest lucru este egal cu 5 min pentru convulsiile tonico-clonice generalizate. Există unele dovezi că t1 este de aproximativ 10 min în convulsiile focale cu sau fără afectarea conștienței. Astfel, în general, t1 este momentul în care tratamentul trebuie inițiat.

Noua clasificare din 2015 a fost axată pe patru axe: (1) semiologie, (2) etiologie, (3) corelarea cu EEG și (4) vârsta de debut. Elementul de bază a clasificării este semiologia. Diferite forme clinice sunt divizate în dependență de două aspecte taxonomice: activitatea motorică și perturbarea conștienței, rezultând, astfel, 2 grupuri: (A) SE cu simptome motorii proeminente, inclusiv toate formele convulsive și (B) SE fără simptome proeminente motorii, care reprezintă formele nonconvulsive ale SE (SENC). Fiecare grup poate fi divizat din nou în funcție de gradul de afectare a conștienței, ceea ce este foarte relevant din punct de vedere clinic. SENC cu comă este o stare care pune viața în pericol și necesită tratament urgent și intensiv, în timp ce SENC fără comă apare cel mai des sub formă de SE tip absență sau SE focal cu afectarea conștienței (numită anterior „SE parțial complex”), care este mult mai ușor de controlat decât formele de SENC asociate cu coma [58].

*Tabelul 1.*

**Axa 1 (semiologică) Clasificarea SE după ILAE [59]**

<b>A. Cu semne motorii proeminente</b>	<b>B. Fără semne motorii proeminente</b>
1. <i>SE convulsiv</i>	1. <i>SENC cu comă</i>
a. Convulsiv generalizat	2. <i>SENC fără comă</i>
b. Cu debut focal și evoluție în convulsivant bilateral	a. Generalizat
c. Nedeterminat ca convulsivant sau nonconvulsivant	- Status de absențe tipice
2. <i>SE mioclonic</i>	- Status de absențe atipice
a. Cu comă	- Status de absențe mioclonice
b. Fără comă	b. Focal
3. <i>SE focal motor</i>	- fără afectarea conștienței (aura continuă, cu semne vegetative, sensorii, vizuale, olfactive, gustative, emoționale sau auditive)
a. Crize focale motorii repetitive	- status afazic
b. Epilepsia partialis continuă	
c. Status adversiv	

d. Status oculoclonic	- cu afectarea conștienței
e. Pareză ictală	c. Nedeterminate ca focale sau generalizate
4. SE tonic	- SE autonom
5. SE hiperkinetic	

În dependență de etiologie statusul epileptic este divizat în două grupe: 1) cunoscut sau simptomatic și (2) necunoscut sau criptogen. Grupul simptomatic poate fi împărțit în simptomatic acut, simptomatic la distanță și simptomatic progresiv. SE apare adesea în contextul sindroamelor epileptice genetice, dar există, în esență, întotdeauna un factor declanșator, cum ar fi febra, tulburările electrolitice sau alți factori declanșatori [58].

A treia axă include corelarea electroencefalografică (EEG). În SE convulsiv, prezentarea clinică este clară. Pentru formele nonconvulsivante ale SE (categoria B în axa 1) un diagnostic corect nu este adesea posibil fără EEG. În cele mai extreme forme, pacientul este în comă profundă și doar un EEG poate prezenta descărcări epileptiforme sau ritmice care ar confirma diagnosticul. În prezent nu există un consens clar cu privire la modelele EEG în comă. Astfel, a fost recomandată descrierea EEG utilizând următorii descriptori: aspectul paternului, morfologia, locația, caracteristicile legate de timp, modulare și efectul intervenției și a fost recomandată utilizarea terminologiei recent propuse de către American Clinical Neurophysiology Society [21]. Cu noua definiție, există speranța de a oferi clinicienilor o mai bună informare cu privire la momentul în care trebuie inițiat tratamentul, cât de agresiv ar trebui să fie acesta și cum pot fi evitate greșelile în tratament. Astfel, corelarea cu EEG se bazează pe astfel de criterii ca: 1) localizarea (generalizată, lateralizată, bilaterală independentă, multifocală); 2) denumirea paternului (descărcări periodice, activitate delta ritmică, unde și vârfuri); 3) morfologie (numărul fazelor, amplitudinea absolută și relativă, polaritatea); 4) caracteristici dependente de timp (prevalența, frecvența, durata, paternul diurn, dinamica); 5) modulația (indusă de stimuli sau spontană); 6) efectul medicației.

Clasificarea după axa 4 deosebește clasificarea în dependență de vârstă: 1) neonatală (0-30 zile); 2) infantilă (1 lună-2 ani); 3) a copilăriei (2 ani-12 ani); 4) adolescenți și maturi (> 12 ani până la 59 ani); 5) vârstnici (>60 de ani) [10].

## 1.2. Particularitățile evolutive și managementul SE în populația pediatrică

Sindroamele speciale ale SE în populația pediatrică sunt acum recunoscute în noul sistem de clasificare ca „condiții nedeterminate sau sindroame limitrofe”. Acestea includ encefalopatiile epileptice și SE electric în somn (SEES). Etiologia acestora este inclusă în clasificare, acum ca axa 2: cunoscută (sau „simptomatică”) sau necunoscută (sau „criptogenă”).

### **SE simptomatic include :**

- *SE acut*
- *SE la distanță*
- *SE progresiv*
- *SE în sindroame electroclinice definite*
- *SE criptogen*
- *SE idiopatic*
- *SE febril.*

În clasificarea SE sunt incluse și pseudocrizele, deoarece pseudo-status epilepticus apare și la copii [2,47].

În funcție de vârstă, SE neonatal include vârstele de la 0 la 30 de zile. Nou-născuții (<1 lună) sunt de obicei excluși din seriile de cazuri studiate ale SE, deoarece crizele neonatale și caracteristicile EEG ale acestora diferă de cele ale adulților. Studiul Richmond al SE a comparat EEG-urile neonatale cu cele ale sugariilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 luni. S-a constatat că, nou-născuții au, în general, convulsii mai scurte și mai multe focare convulsive, în timp ce sugarii cu vârsta peste 2 luni ar putea manifesta convulsii prelungite și, în general, au avut mai multe focare cu posibilitatea apariției generalizării secundare [51,54].

Ca și la adulți, în SE pediatric se deosebesc câteva etape clinice:

- SE prodromal
- SE incipient (0-5 min)
- SE în stadiul precoce (5-30 min)
- SE în etapa de tranziție
- SE stabilit (30-60 min)
- SE refractar (mai mare de 60 min)

- stadiul post-ictal al SE.

Stadiul prodromal constă în confuzie, mioclonus sau convulsii care își cresc treptat frecvența. Stadiul incipient se manifestă printr-o activitate convulsivă continuă, cu evoluție în SE convulsiv (SEC) sau evoluează în SENC în etapele refractare [64, 66]. Dacă se identifică o etapă premonitoare, trebuie inițiat tratamentul.

Treiman a raportat că stadiul EEG al SE se corelează cu stadiul clinic și poate să apară într-o secvență previzibilă: (1) *convulsii discrete cu încetinire interictală*; (2) *scăderea în amplitudine a evenimentelor ictale*; (3) *descărcări ictale continue*; (4) *descărcări ictale continue întrerupte de perioade plate*; și (5) *descărcări epileptiforme periodice (PED)* pe un traseu de fond plat [6, 23, 38]. Medicamentele anticonvulsive administrate timpuriu controlează activitatea convulsivă mai bine decât atunci când sunt administrate într-o etapă ulterioară. Prognosticul SE depinde de etiologie, vârstă, durată și tratamentul efectuat. Cauza specifică provocatorie trebuie determinată și tratată, dacă este posibil, pentru a preveni injuria neuronală și de a facilita controlul convulsiilor. Etiologia este un factor foarte important al morbidității și mortalității. Într-un studiu al SE pediatric, care a inclus 239 copii, 113 dintre aceste cazuri au fost simptomatice și 126 au fost criptogene. Din cei cu SE simptomatic, circa 26 % au prezentat o injurie acută a SNC (inclusiv tulburări tratabile, cum ar fi meningita bacteriană, encefalita, tulburări de deshidratare sau electrolitice, ingestii toxice sau hematoame subdurale), iar 21 % în general, au avut o cauza simptomatică la distanță, denumită și encefalopatie cronică (de exemplu, anoxie, encefalopatie progresivă, encefalopatie non-progresivă, malformații cerebrale, paralizie cerebrală și sindromul Sturge-Weber). La cei cu SE criptogen, 67 din 126 copii (sau 28 % ) au fost asociate cu febră (o criză febrilă prelungită sau complexă) [41].

Modificări în regimul medicamentos a dus la debutul SE la 20 % dintre copii și 19 % de adulți. SE simptomatic are cea mai mare frecvență la persoanele tinere, având o morbiditate și mortalitate mai mare. Ea apare mai rar după vârsta de un an. SE idiopatic (la copii fără o anomalie neurologică subiacentă) este rar în primele câteva luni, dar devine mult mai frecvent după 6 luni de viață. Mortalitatea în SE la copii variază de la 3 la 11 % și de asemenea, variază în funcție de etiologie și vârstă. În

studiul Maytal, mortalitatea totală a fost de 4 %, cu decese care apar numai la cei cu etiologie simptomatică acută sau progresivă. Cea mai mică mortalitate, 3 %, a fost raportată în Arabia Saudită. Studiul Richmond a relatat o mortalitate globală de 6 %; mortalitatea din primul an de viață a fost de 17,8 %, dar în primele 6 luni - de 24 %, comparativ cu 9 % la cei în vârstele cuprinse între 6-12 luni. Această diferență rezultă dintr-o incidență mai mare a SE simptomatic la copiii mai mici [16].

Febra este un precipitat comun al convulsiilor la copii. În absența unei infecții subiacente, tulburări neurologice sau a epilepsiei, aceste convulsii sunt denumite convulsii febrile benigne. Ele sunt de obicei scurte, <15 min, generalizate și nu sunt asociate cu o stare post-ictală. SE febril este un subgrup de convulsii febrile, dar este necesar de a exclude o cauză simptomatică, în special meningita sau encefalita. Există, de asemenea, controverse în ceea ce privește prognosticul SE febril. Un studiu a raportat o incidență ridicată a sechelelor neurologice, în special persistența convulsiilor, la un debut al SE la o vârstă mică [29].

*Evaluarea diagnostică* nu creează mari probleme la copii, cu excepția SENC, necesitând identificarea prin EEG. Sunt cazuri în care convulsia apare în cadrul unui proces acut, cum ar fi voma și diareea, hipoglicemia, tulburările electrolitice și deshidratarea, aceștia fiind factori provocatori. Chiar și în cadrul unei infecții nespecifice a tractului respirator superior, există posibilitatea unei tulburări asociate, cu simptome precipitate cum ar fi stresul metabolic sau tulburări mitocondriale. Simptomele psihiatrice anterioare, tulburări de mișcare sau antecedente familiale de tulburări autoimune pot fi sugestive pentru o afecțiune autoimună acută (de ex., encefalita non NMDA). Nivelurile scăzute de MAE (medicamente antiepileptice) pot fi asociate cu SE. Evaluarea toxicologică este necesară dacă există o suspiciune pentru o toxină specifică [30].

Academia Americană de Neurologie (AAN) și Societatea de Neurologie a copilului au constatat următoarele anomalii în SE: anomalii electrolitice (6 %), culturi sanguine pozitive (2,5 %), infecții ale SNC (2,8 %), niveluri scăzute de MAE (32 %), ingestia unor substanțe toxice (3,6 %), erori înnăscute ale metabolismului (4,2 %), anomalii epilepti-

forme pe EEG (43 %) și anomalii neuroimagistice (8 %). Într-un studiu prospectiv al SE cu debut nou, de etiologie simptomatică acută, SE febril a apărut în 32 %, infecția SNC – 9 %, cauze vasculare în 3,4 % și anomalii electrolitice, toxine și traumatisme în 1,4 %. O etiologie simptomatică la distanță, cum ar fi disgeneza cerebrală și erorile înnașcute au apărut la 5,6 % cazuri fiecare, o cauză vasculară la distanță a fost remarcată la 2,8 %, iar în 1,4 % a fost determinată o infecție la distanță, o anomalie cromozomială sau o scleroză temporală mezială [28].

Pentru SE refractar sau cu encefalopatie persistentă se recomandă monitorizarea EEG. Pentru SE la un pacient cunoscut cu epilepsie, aprecierea nivelurilor serice ale MAE sunt întotdeauna recomandate, iar electroliții, EEG și scanarea CT sau RMN și (dacă este febrilă) o puncție lombară (PL), ar trebui să fie luate în considerare [4, 27]. Meningita poate fi o cauză frecventă a SE la copiii cu febră, care apare în 4 din 24 de cazuri într-un studiu prospectiv. Prin urmare, PL trebuie efectuată pentru a exclude meningita la fiecare copil febril cu o criză sau SE. Dacă există îngrijorări ce țin de creșterea presiunii intracraniene sau a unei leziuni structurale, PL este amânată până când se efectuează examenul neuroimagistic. Pleocitoza din LCR poate să apară fără infecție, datorată fie unui proces inflamator al SNC, fie deteriorării barierei hemato-encefalice [27].

Astfel se recomandă efectuarea examenului neuroimagistic în cadrul convulsiilor în mod urgent (imediat) pentru un SE cu debut nou sau SE la un copil cu epilepsie cunoscută care nu răspunde la tratament. Mai multe leziuni care pun viața în pericol (de exemplu, hemoragie, edem cerebral, presiune intracraniană sporită) se manifestă clinic cu un acces convulsiv primar la un copil cu epilepsie și deficite neurologice primare, o stare de alterare mentală persistentă, cu sau fără intoxicație, febră, traume recente, dureri de cap persistente, cancer sau la utilizarea anticoagulantelor [18].

Un EEG nu este efectuat imediat la inițierea tratamentului unui SE convulsivant, cu excepția cazului în care există o suspiciune puternică pentru evenimente non-epileptice. Dacă accesele convulsive se opresc după terapia inițială, fără o îmbunătățire a conștienței, este necesar un EEG pentru a exclude SENC. La pacienții de toate vârstele, fără activitate convulsivă evidentă, aflați în comă, SENC a fost detectat la 8 % și într-



un studiu pe copii, SENC a fost detectat la 2 din 19 pacienți în urma unei injurii hipoxico-ischemice [40].

Celelalte indicații pentru efectuarea unei EEG de urgență includ afectarea conștienței (pentru a exclude SENC); paralizia neuromusculară în SE, care elimină mișcărilor convulsivante ale membrilor prin bloc neuromuscular, dar nu oprește activitatea convulsivă electrografică; sau atunci când este necesară o terapie continuă intravenoasă (IV) pentru SE refractar (SER)

*Tabelul 2.*

**Suma testelor necesare pentru diagnosticarea SE pediatric**

Puncția lombară (PL)	Pentru a exclude meningita, encefalita sau hemoragia subarahnoidă. Dacă există suspecție la creșterea presiunii intracraniene (de exemplu, comă, tulburări neurologice focale, edem papilar), PL trebuie amânată până la efectuarea CT craniu
EEG	Este necesară inițial numai dacă există o stare de modificare a conștiinței inexplicabilă, pentru a exclude SE nonconvulsivant sau dacă diagnosticul este îndoielnic, în special pentru accesele nonepileptice sau când nu a existat nici-o îmbunătățire a stării mentale în decurs de 30 de minute, în ciuda controlului mișcărilor convulsive (de asemenea, pentru a exclude SENC)
Examenul neuroimagic	Examenul neuroimagic de urgență este necesar în cazul unui SE inexplicabil, în special dacă debutul este <i>de novo</i> , SE focal sau asociat cu semne neurologice focale sau dacă există îngrijorare pentru creșterea presiunii intracraniene înainte de PL. Acest lucru se face după ce pacientul a fost stabilizat.
Alte studii de laborator	Amoniacul seric, acidul lactic, acidul piruvic, aminoacizii serici, acizii organici, carnitina, acetil-carnitină, acetil-glicină obținută după cum este necesar. Se ia în considerare mai ales atunci când SE apare la un copil cu întârziere în dezvoltarea neuropsihică inexplicabilă.

După cum s-a menționat, protocoalele de tratament au fost în general bazate pe limita de timp, cu MAE specifice, recomandate la diferite etape ale SE. La debutul convulsiilor în cadrul SE, măsurile generale includ

menținerea căilor respiratorii, respirația și circulația (A, B, C). Dacă accesul continuă timp de 5 minute, este administrată o medicație de primă linie. Dacă medicamentul inițial nu reușește, atunci a doua linie de tratament urmează, urmat de agenți de linia a treia, a patra și a cincea, care sunt folosite în cazuri rezistente. Aceste MAE trebuie administrate într-o formulare IV [1,13, 52].

Lorazepamul, diazepamul și midazolamul sunt preparatele de primă linie; primele două având o eficacitate egală pentru controlul inițial anticonvulsivant, diazepamul fiind un anticonvulsiv cu durată mai scurtă și pot fi necesare doze repetate. Dacă acestea nu acționează în 5 min, multe protocoale recomandă repetarea dozei, apoi administrarea unui al doilea MAE, care are un timp fix de perfuzie pentru a preveni reacțiile adverse, în special hipotensiunea arterială sau aritmiile cardiace. Dacă al doilea agent nu funcționează, este administrat al treilea agent, de asemenea cu un timp specific de perfuzie. Deoarece este nevoie de timp pentru a da o doză terapeutică, aceste perioade de perfuzie pot întârzi controlul convulsiilor [17, 20, 55]. Așteptarea finalizării perfuziei poate crește șansa de leziuni cerebrale, mai ales atunci când mecanismele compensatorii ale creierului sunt compromise. Dacă nu există acces IV, midazolamul, 0,2 mg/kg sau fosfenitoină, 20 mg/kg, pot fi administrate i.m. Alternativ, poate fi administrat diazepamul intrarectal [32,46].

Din punct de vedere istoric, fenobarbitalul, fenitoina și benzodiazepinele (diazepamul și lorazepamul), au fost prima linie de agenți anticonvulsivi utilizați. Un studiu a evaluat eficacitatea medicamentului la adulții cu SE, comparând lorazepamul (0,1 mg/kg), fenobarbitalul (15 mg/kg), diazepamul (0,15 mg/kg) asociat cu fenitoină (18 mg/kg) și fenitoină monoterapie (18 mg/kg).

Tratamentul de succes a fost definit ca controlul în 20 min al convulsiilor. Eficacitatea a fost similară, cea a lorazepamului (65 %), fenobarbitalului (58 %) și diazepamului plus fenitoină (56 %), în timp ce numai fenitoina a avut o rată mai mică (44 %). Această rată mai mică a fost probabil legată de timpul de perfuzie necesară: 4,7 min pentru lorazepam față de 33 min pentru fenitoină. Preparatele antiepileptice cu administrare

i/v ca valproatul, levetiracetamul și lacosamidul sunt acum disponibile în unele țări [37, 31, 12, 59].

Societatea de îngrijire Neurocritică a efectuat un sondaj internațional al experților în domeniul SE care au expus ideea că Lorazepamul a fost considerat medicamentul de alegere pentru terapia inițială în toate grupele de vârstă. Următoarele MAE sunt disponibile în forme IV și au fost utilizate ca terapie de linia a doua și a treia. Acidul valproic se administrează IV într-o doză inițială de încărcare de 20-40 mg/kg. Se administrează 10 mg/kg suplimentar timp de 10 minute după doza de încărcare, dacă convulsiile continuă. Viteza de perfuzare este cuprinsă între 3 și 6 mg/kg/min. Efectele adverse includ hipotensiunea arterială, hepatopatia (hiperamoniemie) și pancreatopatia (amilază și lipază crescute). Trombocitopenia apare, de obicei, la administrarea cronică a acestui preparat. Pentru Levetiracetam, dozele de încărcare recomandate variază de la 20 la 60 mg/kg. O doză tipică pentru respondenți este de 30 mg/kg, cu viteze de perfuzare de 2-5 mg/kg/min. Dozele de încărcare de 50 mg/kg și 60 mg/kg au fost utilizate fără efecte secundare semnificative. Efectele adverse includ probleme de agitație și comportament. Doza Levetiracetamului trebuie ajustată pentru insuficiența renală în dependență de rata de filtrare glomerulară (RFG). Într-un studiu efectuat pe 88 de copii, a fost evaluată comparația dintre administrarea fenobarbitalului i.v., la o doză de încărcare medie de 20 mg/kg, comparativ cu Levetiracetamul i/v, la o doză medie de încărcare de 30 mg/kg, care au dus la încetarea convulsiilor în 58 % cazuri, la utilizarea Levetiracetamului față de 74 %, care au utilizat Fenobarbital. Doza de încărcare cu Levetiracetam a fost de 30 mg / kg, care este considerată acum ca scăzută [14, 22, 39, 43, 65].

*Tabelul 3.*

**Ghidul Societății Americane în tratamentul SE [29]**

<b>Tratamentul inițial: Benzodiazepine (nivelul A)</b>
Lorazepam 0,1 mg/kg/doză i/v, maximum 4 mg, doza poate fi repetată o dată
Diazepam 0,15-0,2 mg/kg/doză i/v, maximum 10 mg, doza poate fi repetată o dată
Midazolam 0,2 mg/kg/doză i/m, 10 mg >40 kg, 15 mg pentru 13-40 kg o doză unică
<b>Dacă nu sunt disponibile cele enumerate mai sus:</b>

Fenobarbital 15 mg/kg/doză, doza unică
Diazepam rectal 0,2-0,5 mg/kg, maximum 20 mg, doza unică
Midazolam bucal sau i/nazal 0,2 mg/kg, maximum 10 mg
<b>Dacă accesele continuă, selectați unul din următoarele medicamente de linie secundă:</b>
Fosfofenitoină 20 mg perfuzie/kg i/v, maximum 1500 mg/doză
Acid valproic 40 mg/kg i/v, maximum 3000 mg, doză unică
Levetiracetam 60 mg/kg i/v, maximum 4500 mg, doza unică
Sau Fenobarbital i/v dacă nu a fost administrat anterior
<b>Dacă convulsiile persistă:</b>
Doze anestezice de tiopental, midazolam, fenobarbital sau propofol

O particularitate în tratamentul copiilor cu SE ar fi existența de tulburări genetice rare ale metabolismului piridoxinei (vitamina B6), (receptive și rezistente la piridoxină) care pot duce la SE. Prin urmare, administrarea i/v de piridoxină este recomandată în cadrul SE refractar la copiii cu vârsta mai mică de 3 ani în doză de 30 mg/kg.

### **1.3. Sindroamele epileptice speciale asociate cu SE și tendințe actuale de tratament**

Sindroamele epileptice speciale manifestă o activitate epileptică activată de somn care apare continuu, care imită statusul epileptic electrografic. Acestea sunt considerate sindroame speciale ale SENC. Noua clasificare a SE consideră că acestea sunt „condiții nedeterminate” sau „sindroame limită” ale SE. Această activitate epileptiformă activată de somn este denumită status epileptic al somnului (SEES) sau valuri și vărfuri continui în cadrul somnului lent (CSWS)[63].

Aceste sindroame sunt considerate encefalopatii epileptice, definite ca tulburări în care activitatea epileptiformă în sine poate contribui la deficiențe cognitive severe și deficiențe comportamentale pe lângă ceea ce ar putea fi așteptat numai din patologia de bază (cum ar fi o malformație corticală); aceste deficiențe se pot agrava în timp. Manifestările clinice cauzate de activitatea epileptică includ disfuncția cognitivă și comportamentală, disfuncția motorie sau regresia în funcția cognitivă, cu îmbunătățirea clinică observată dacă activitatea epileptiformă poate fi scăzută. Această activitate epileptiformă poate reprezenta, de asemenea,

un epifenomen, ceea ce înseamnă că activitatea EEG este cauzată de etiologia de bază, dar nu este cauza disfuncției neurologice și chiar dacă vârfurile sunt eliminate, disfuncția continuă deoarece cauza persistă [57].

Sindroamele encefalopatie epileptice și de dezvoltare includ encefalopatia neonatală mioclonică precoce (Sindromul Ohtahara), spasmele infantile (sindrom West), sindrom Dravet, SE mioclonic în encefalopatiile non-progresive, Sindromul Lennox-Gastaut și epilepsia mioclonică-atică (sindromul Doose). Aceste sindroame se manifestă prin convulsii frecvente, rezistente la tratament.

Dintre aceste encefalopatii epileptice, sindromul Landau-Kleffner (SLK) și sindromul cu undele spike waves continui în somn (CSWS) determină convulsii clinic evidente mai rare [11, 60]. Ambele sindroame se caracterizează prin regresie în abilitățile cognitive, fie regresie lingvistică observată predominant în SLK sau o regresie neuropsihică globală în CSWS. Ambele au modificări marcate ale traseului EEG activate de somn. Într-adevăr, această activare este necesară pentru stabilirea diagnosticului. Patry a definit termenul dat ca „SE electric al somnului”, bazându-se pe activitatea epileptiformă activată de somn, în mai mult de 85 % în timpul somnului cu unde lente. Fernandes și colab. au subliniat diferența dintre paternul EEG al CSWS și sindromul epileptic - CSWS. Nu toți pacienții cu un model SEES în somn au sindroame epileptice legate de vârstă ca SLK sau CSWS [24, 25]. Aici, folosim termenul SEES pentru a descrie EEG și CSWS pentru a descrie sindromul epileptic.

**Sindromul SLK** are o frecvență rară, reprezentând doar 0,2 % din sindroamele epileptice pediatrice. Debutul său este de obicei la copiii cu vârsta mai mare de 4 ani și se poate manifesta mai întâi ca o surditate sau o agnosie auditivă verbală. Convulsiile și tulburările de comportament, în special hiperactivitate, apar la aproximativ două treimi din copiii cu SLK [34]. Majoritatea SLK-urilor sunt idiopatice, dar orice proces patologic care afectează cortexul auditiv poate provoca SLK. Examenul neuroimagistic este necesar deoarece apar cazuri de SLK „simptomatic”. Caracteristicile clasice în SLK includ evoluția de la un copil normal anterior, cu o achiziție normală a limbajului o evoluție spre o agnozie

auditivă verbală (surditate), regresia limbajului, convulsii și o EEG epileptiformă. Cei fără caracteristici clasice de SLK, dar cu EEG-urile epileptiforme activate în somn, au fost recunoscute ca variante SLK [45]. Variantele acestui sindrom includ copiii cu apraxie orală-motorie, sialoree, convulsii și un EEG anormal (centrotemporal, similar cu cele din epilepsia focală benignă); copii cu tulburări pervazive de dezvoltare, mai ales autism, cu regresie lingvistică și un EEG anormal; și chiar și copiii cu afazie congenitală, de asemenea numite și tulburări de dezvoltare a limbajului, cu EEG epileptiform [42,44].

Evaluarea copiilor cu SLK includ un istoric de bază, un examen fizic, un examen prin EEG cu deprivare de somn, o evaluare formală neuropsihologică, neuroimagică, de preferință RMN, monitorizare video EEG pe termen lung, dacă este necesar, examen funcțional neuroimagic cu scanare SPECT sau PET și potențiale evocate auditive modulate în frecvență (FM-AER). FM-AER este un potențial evocat care testează limbajul receptiv și este de obicei absent în agnosia auditivă verbală. Toți copiii cu SLK au nevoie de terapie logopedică intensivă [45]. Carbamazepina și valproatul au fost utilizate pe scară largă în tratamentul sindromului dat, fiind considerate drept agenți „antiepileptogeni” care suprimă vârfurile, dar „epileptogenic” se referă cu adevărat la suprimarea procesului de bază care duce la dezvoltarea epilepsiei. Un supresor al vârfurilor poate de fapt „normaliza” EEG. Carbamazepina poate agrava epilepsiile generalizate și poate chiar agrava descărcările de vârf-undă cu o creștere rezultantă a activității epileptiforme pe EEG. Lamotrigina este, de asemenea, un bun supresor al activității epileptice pe EEG.

***Sindromul CSWS (Encefalopatie epileptică cu activitate continuă în timpul somnului)*** este, de asemenea, rar întâlnit, apărând în 0,2 % din epilepsiile pediatrice. Definiția strictă a SEES necesită activitate epileptiformă activată de somn în 85 % din somnul lent. Semnul distinctiv al CSWS este regresia în funcționarea și comportamentul cognitiv, dar nu primar o deteriorare a limbajului așa cum se întâmplă în SLK. Unii autori au raportat 29 de copii cu CSWS. Toți, cu excepția unuia, au avut convulsii; unul a avut o singură criză, iar unul a avut doar trei crize [2].

Dezvoltarea psihomotorie a fost normală la optsprezece dintre acestea, iar la 11 – anormală înainte de apariția sindromului dat. În toate cele 18 cazuri cu dezvoltarea normală anterioară a fost determinată o scădere a coeficientului de inteligență (IQ) și au fost remarcate tulburări comportamentale, așa ca scăderea nivelului de atenție, hiperactivitate, agresivitate, dificultăți în interacțiune, iar doi pacienți au dezvoltat o stare psihotică. În toate cele 11 cazuri dintre cei cu dezvoltare psihomotorie anormală a fost remarcată deteriorarea mentală; trei dezvoltând hiperactivitate marcată, iar unul arătând „regresie masivă”, inclusiv a limbajului, și o pierdere a interesului pentru toate activitățile [2].

Sindromul epileptic CSWS se distinge de SEES: SEES descrie un EEG anormal activat în somn, în timp ce sindromul epileptic CSWS include SEES plus manifestările clinice caracteristice. De exemplu, modelul SEES poate apărea în SLK, dar este predominantă deteriorarea limbajului care caracterizează sindromul dat. Manifestările clinice ale sindromului depind de localizarea activității epileptiforme. Cu un SEES cu modificări preponderent focale, poate predomină regresia limbajului, în timp ce tulburarea comportamentală poate predomina în cadrul anomaliilor EEG mai generalizate.

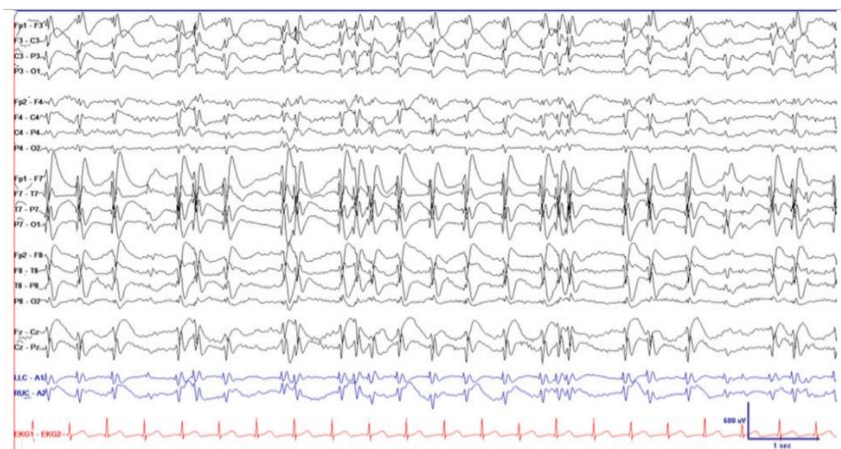
EEG în SLK prezintă vârfuri bilaterale sau multifocale, spike-uri și descărcări de valuri, care apar de obicei în regiunile posterioare, în special regiunile temporale sau parietale, cu o activare marcată în timpul somnului non-REM, dar descărcările apar în multe regiuni și pot fi chiar generalizate [11].

Unii experți solicită prezența SEES pentru diagnosticul SLK, dar nu pe fiecare EEG la copiii cu SLK se determină SEES. EEG se poate ameliora în timp, sau spontan, fie sub acțiunea tratamentului.

Gradul de activitate a vârfurilor necesar pentru diagnosticarea SEES variază și mai mulți parametri sunt utilizați pentru a determina acest lucru. Într-un articol sunt descrise anomalii "continui", care ocupă cel puțin 85% din somnul lent [50, 63]. În alte studii o creștere de 50% sau mai mare a activității epileptiforme în somn (comparativ cu starea de veghe) este considerată ca criteriu de diagnostic, folosind procentul de vârf-undă, analog cu indicele vârf-undă, care a fost anterior definit vag.

Indicele vârf-undă sau procentul de vârf-undă se referă la numărul de vârfuri într-o secundă în somn non-REM comparativ cu totalul vârfurilor într-o secundă. Noțiunea „vârfuri-unde continue în timpul somnului lent” este astăzi înlocuită cu termenul „encefalopatia epileptică cu spike-uri și valuri continue în timpul somnului (CSWS)”. Există, de asemenea, noțiunea de frecvența a spik-urilor, care se referă la numărul de vârfuri în 100 s. Procentajul de vârfuri-unde și frecvența vârfurilor corelează între ele, dar frecvența spike-urilor poate oferi mai multe detalii [6, 23].

Cuantificăm prevalența activității epileptiforme prin inspecție vizuală pe fiecare EEG clinic utilizând așa definiții standard pentru termenii descriși pe EEG ca: rare, ocazionale, frecvente, abundente sau continue: 0-1 % spikes este rar; 1-10 % - ocazionale; 10-50 % - frecvente; 50-90 % - abundente și mai mare de 90 % - continue [38].



**Fig. 2. SE electric al somnului lent în sindromul Landau-Kleffner. Descărcări maxime în regiunea temporo-parietală stângă [35]**

Tratamentul ambelor sindroame, SLK și CSWS, este similar, dar specificul este în dezbatere. Deși a existat o relație dintre tratamentul tulburărilor din spectrul autistic și îmbunătățirea afaziei în SLK, se crede acum că MAE controlează convulsiile, dar nu ameliorează afazia. Tsuru și colab. au raportat un mai bun răspuns la steroizi. La unii copii care nu au răspuns la MAE situația s-a îmbunătățit după terapia cu steroizi.



Rapiditatea răspunsului și dezvoltarea sechelelor poate depinde de durata și severitatea simptomelor înainte de tratament. Dozele inițiale mari sunt mai eficiente, iar tratamentul scurt este adesea inefficient sau duce la o rată ridicată de recidive.

Cele mai de succes MAE pentru SEES sunt acidul valproic, benzodiazepinele și etosuximida. Ca și mai sus, carbamazepina poate agrava EEG. Albaradie și colab. au analizat retrospectiv tratamentul SEES la 12 copii. Doar 1 copil din 12 a răspuns inițial pe termen scurt la terapia cu VPA. Levetiracetamul are o eficacitate bună pentru SEES și SLK. Kossoff și colab. au raportat un răspuns clinic și EEG la levetiracetam la 60 mg/kg [43, 45].

Dacă MAE nu funcționează pentru SLK, CSWS sau SEES, atunci diazepamul în doze mari, sau corticosteroizii pot fi de ajutor. Corticosteroizii în doze mari pot funcționa prin efectele lor GABA-ergice, mai degrabă decât prin mediere imună.

Steroizii au fost folosiți mai mult timp în epilepsia pediatrică, mai ales pentru spasmele infantile și se recomandă utilizarea precoce a corticosteroizilor orali în doze mari pentru SLK și CSWS. Astfel, într-un studiu s-a folosit zilnic prednisone timp de 6 luni la șase copii. Dintre aceștia 5 din 6 au avut un răspuns pozitiv, iar 4 din 5 pacienți (80 %) au avut recidive și s-a necesitat repetarea cursului [46].

Utilizarea timpurie a steroizilor i/v, urmată de steroizii orali a fost recomandată pentru a obține un răspuns mai rapid. Unii autori au raportat doi copii cu SLK tratați cu metilprednisolon i/v în doze mari. Perfuzii (20 mg/kg/zi) timp de trei zile consecutive, fiind urmate de trei perfuzii ulterioare separate pe parcursul a patru zile, urmate de prednisolon oral, 2 mg/kg zilnic [43].

Controlul rapid al crizelor și al modificărilor epileptiforme pe EEG poate oferi și un bun rezultat cognitiv. Decizia privind agresivitatea modului de a trata SEES se bazează pe trei factori: controlul convulsiilor, indexul activității epileptiforme și profilul neuropsihologic, mai ales dacă este prezentă regresia neuropsihică. Terapia mai agresivă este justificată când are loc regresia neurocognitivă și ESES este persistent. Contrar, în

cazul în care nu există nici o regresie cognitivă, terapia agresivă poate să nu fie necesară.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of generalized convulsive status epilepticus in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(4):260-89.
2. Arhan E, Serdaroglu A, Aydin K, Hirfanoglu T, Soysal AS. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. *Seizure.* 2015; 26:86-93.
3. Atkins M, Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during sleep. *Seizure.* 2011; 20(8):635-9.
4. Bautovich T, Numa A. Role of head computed tomography in the evaluation of children admitted to the pediatric intensive care unit with new-onset seizure. *Emerg Med Australas.* 2012; 24(3):313-20.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010; 51(4):676-85.
6. Bauer G, Trinka E. Seizures, syndromes and classifications. *Epileptic Disord.* 2009; 8(2):162-3.
7. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2013 Sep; 54 Suppl 6:28-9.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010; 51(4):676-85.
9. Betjemann JP, Josephson A, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in status epilepticus-related hospitalizations and mortality-redefined in US practice over time. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (6):650–5.
10. Bhalla D, Tchalla AE, Mignard C, Marin B, Mignard D, Jallon P, Preux PM. First-ever population-based study on status epilepticus in Frechn Island of La Reunion (France)-incidence and fatality. *Seizure.* 2014; 23(9):769–73.
11. Brophy GB, Bell R, Alldredge A, Bleck TP, Claassen J, LaRoche SM, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3-23.
12. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Lopez Avaria MF, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or

- continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res.* 2013; 105(1-2): 164-73.
13. Chen J, Cai F, Jiang L, Hu Y, Feng C. Levetiracetam efficacy in children with electrical status epilepticus of sleep. *Epilepsy Behav.* 2015; 44:73–7.
  14. Chin RFM, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8):696-703.
  15. Claassen J, Riviello JJ Jr, Silbergleit R. Emergency neurological life support: status epilepticus. *Neuro Crit Care.* 2015;23(Suppl 2): S136-42.
  16. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology.* 2000; 55(5):693–7.
  17. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology.* 1996; 46(4):1029–35.
  18. Devinsky O, Goldberg R, Miles D, Bojko A, Riviello J Jr. Episodic epileptic verbal auditory agnosia in Landau Kleffner Syndrome treated with combination diazepam and corticosteroids. *J Child Neurol.* 2014; 29(10):1291–8.
  19. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care.* 2014; 20(3): 476–83.
  20. Engel J. International league against epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42(6):796–803.
  21. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of established status epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5(5); E49. doi:10.3390/ jcm5050049.
  22. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society’s standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30(1):1-27.
  23. Fernandez EM, Franck AJ. Lacosamide for the treatment of refractory status epilepticus. *Ann Pharmacother.* 2011; 45 (11):1445–9.
  24. Fernandez IS, Abend NS, Amdt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014; 164(2):339–46.
  25. Fernandez IS, Chapman KE, Peters JM, Harini C, Rotenberg A, Loddenkemper T. Continuous spikes and waves during sleep: electroclinical presentation and suggestions for management. *Epilepsy Res Treat.* 2013;583531. doi:10.1155/2013/ 583531.
  26. Fernandez IS, Peters J, Takeoka M, Rotenberg A, Prabhu S, Gregas M, et al. Patients with electrical status epilepticus of sleep share similar clinical

- features regardless of their focal or generalized sleep potentiation of epileptiform activity. *J Child Neurol.* 2013; 28(1):83–9.
27. Fine AL, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep. *Epilepsia.* 2015;56(9): e134–8.
  28. Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, Shinnar RC, Pellock JM, Gallentine W, et al, FEBSTAT Study Team. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: Results of the consequences of the prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study. *J Pediatr.* 2012; 161(6):1169–71.
  29. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016; 16(1):48–61.
  30. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, Sakakibara H, Terakawa T. Epidemiology of pediatric convulsive status epilepticus with fever in the emergency department: a cohort study of 381 cases. *J Child Neurol.* 2016; 31(10):1257–64.
  31. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, Hauser WA. Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 2007; 69(1):73–8.
  32. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Moshé SL, Nordli DR, Pellock JM, et al, FEBSTAT Study Team. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2012; 53:1471– 80.
  33. Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2016; 122:47-55.
  34. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Backlund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav.* 2015; 49:131–4.
  35. Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau-Kleffner Syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (5):571–5.
  36. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus-approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015; 49:158–63.
  37. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It’s time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* 1999; 40(1):120–2.
  38. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in 27 Pediatric Status Epilepticus: Initial Management: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16 (5):536–41.
  39. Morton LD, Leszczyszyn DJ, Kopec-Garnett L, Towne AR, Waterhouse EJ, Pellock JM, DeLorenzo RJ. Maturational changes in the EEG of status

- epilepticus in the first six months of life (abstract). *Neurology*. 2000; 54(Suppl 3): A248.
40. Mula M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14(7):735–40.
  41. Nordli DR Jr, Moshe SL, Shinnar S, Hesdorffer DC, Sogawa Y, Pellock JM, et al, FEBSTAT Study Team. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of FEBSTAT study. *Neurology*. 2012; 79(22):2180–6.
  42. Ong CT, Sheu SM, Tsai CF, Wong YS, Chen SCC. Age-dependent sex difference of the incidence and mortality of status epilepticus: a twelve year nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS ONE*. 2015;10 (3): e0122350.
  43. Pender RA, Losey TE. A rapid course through the five electrographic stages of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012; 53 (11): e193–5.
  44. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol*. 2015; 30(3):173–9.
  45. Riviello JJ Jr. Should we treat electroencephalographic discharges in the clinic or in the intensive care unit, and if so when and how? *Semin Pediatr Neurol*. 2016; 23(2):151–7.
  46. Riviello JJ. The Landau-Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep. In: Pellock JM, Nordli Jr DR, Sankar R, Wheless JW, editors. *Pellock’s pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. 4th ed. New York: Demos Medical; 2016. p. 393–406.
  47. Riviello, JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, et al, Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care*. 2013; 18(2):193–200.
  48. Rossetti AO, Trinka E, Stahli C, Novy J. New ILAE versus previous clinical status epilepticus semiologic classification: analysis of a hospital-based cohort. *Epilepsia*. 2016; 57(7): 1036–41
  49. Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN, et al, Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*. 2015; 84 (23):2304–11.
  50. Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodriguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (SE): relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 49:138–40.
  51. Sarco DP, Takeoka M. *Epileptic and epileptiform encephalopathies clinical presentation*. (Drugs & diseases; Neurology). Boston: Medscape from WebMD. Updated 15 Dec 2015.
  52. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, et al. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol, and outcome. *Seizure*. 2011; 20 (2):115–8.

53. Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, Tennison M. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus. *Seizure*. 2011; 20(7):586–8.
54. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, MacFall J, et al, FEBSTAT Study Team. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012; 79(9):871–7.
55. Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*. 2002; 52(3):303–10.
56. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of status epilepticus in children. *J Clin Med*. 2016; 5(4):47. doi:10.3390/jcm5040047.
57. Sutter R. Are we prepared to detect subtle and nonconvulsive status epilepticus in critically ill patients? *J Clin Neurophysiol*. 2016; 33(1):25–31.
58. Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman CI. Nonconvulsive status epilepticus in children: clinical and EEG characteristics. *Epilepsia*. 2006; 47(9):1504–9.
59. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus -report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56(10):1515–23.
60. Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, Momoi MY. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*. 2000; 22(2):145
61. Uliel-Sibony S, Kramer U. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline-How aggressive should we be? *Epilepsy Behav*. 2015; 44:117–20.
62. Urtecho J, Snapp M, Sperling M, Maltenfort M, Vibbert M, Athar MK, et al. Hospital mortality in primary admissions of septic patients with status epilepticus in the United States. *Crit Care Med*. 2013; 41(8):1853–62.
63. van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, Caraballo RH, Veggiotti P, Liukkonen E, et al. Treatment of electrical status epilepticus of sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*. 2015; 56(11):1738–46.
64. Veggiotti P, Pera MC, Olivotto S, De Giorgis V. How to manage electrical status epilepticus of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2016; 33(1):3–9.
65. Walker MC. Status epilepticus on the intensive care unit. *J Neurol*. 2003; 250(4):401–6 (Review).
66. Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, Ramsay RE, Morton L, Pellock JM. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology*. 2004; 63(8):1507–8.
67. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002; 58(7):1070–6.

### **3. ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE**

#### **4. LA COPII**

(Feghiu Ludmila, Hadjiu Svetlana, Groppa Stanislav)

Conceptul original de encefalopatie epileptică (EE) cuprinde condițiile în care anomaliile epileptiforme abundente și/sau numărul mare de crize epileptice în sine contribuie la declinul cognitiv [1]. În schimb, în condițiile în care dezvoltarea cognitivă și comportamentul sunt afectate independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia este caracterizată printr-o frecvență mare de convulsii și anomalii epileptiforme abundente, termenul de „encefalopatie epileptică și de dezvoltare” (EED) este mai potrivit: acest lucru a fost propus în revizuirea din 2017 a clasificării [2, 3]. În conformitate cu revizuirea din 2017 a clasificării ILAE, termenul „encefalopatie epileptică și de dezvoltare” (EED) face parte din spectrul epilepsiilor severe caracterizate prin convulsii cu debut precoce și crize refractare care apar în contextul afectării dezvoltării cognitive și comportamentale independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia se caracterizează printr-o frecvență ridicată a convulsiilor și anomalii epileptiforme multiple. Termenul „encefalopatie de dezvoltare” (ED) este o entitate separată față de EED [4]. Termenul „encefalopatie de dezvoltare” poate fi folosit pentru a descrie o stare în care există întârziere în dezvoltare sau dizabilitate intelectuală și care este asociată cu o condiție cerebrală neprogresivă. Dacă această encefalopatie de dezvoltare coexistă cu epilepsia, este posibil să avem de-a face cu o condiție complexă care implică atât aspecte cognitive și comportamentale, cât și manifestări epileptice. Epilepsia coexistentă în acest context poate adăuga o dimensiune suplimentară la gestionarea și înțelegerea nevoilor persoanei respective. O encefalopatie epileptică (EE) apare atunci când epilepsia și/sau activitatea epileptiformă afectează în mod specific funcțiile cognitive și comportamentale. Acest lucru se observă de obicei la pacienții al căror nivel anterior de funcție a fost normal sau aproape normal. În astfel de cazuri, ar trebui luat în considerare un tratament agresiv și acest lucru ar putea îmbunătăți rezultatul [5]. Discuția din 2016 asupra clasificării a promovat că termenii „encefalopatie de dezvoltare”

și „encefalopatie epileptică” ar putea fi folosiți fie independent, fie împreună, ca în EED. Acest lucru a fost reiterat în lucrarea de clasificare din 2017, care a susținut utilizarea termenului care se referă cel mai bine la etiologia subiacentă la nivel cerebral care contribuie la întârzierea cognitivă. [2]. În multe cazuri, este dificil să se stabilească cu precizie ordinea de apariție a diferitor factori în legătură cu afectarea cognitivă și epilepsia. Interacțiunea complexă dintre aceste două aspecte poate face ca determinarea cauzelor să fie o provocare. În unele situații, epilepsia și problemele de dezvoltare cognitivă pot să apară simultan sau să se dezvolte într-un mod interconectat. De multe ori, EED este rezultatul interacțiunii complexe a mai multor factori, inclusiv genetici, structurali, metabolici și imuni. În majoritatea cazurilor de EED, cauza subiacentă este de natură genetică. Variantele genetice pot juca un rol semnificativ în afectarea dezvoltării cognitive și în apariția epilepsiei severe în aceste cazuri. Este important de subliniat că impactul variantelor genetice poate fi variabil de la un pacient la altul, și rezultatul clinic poate fi influențat de diverși factori, inclusiv specificul genetic al variantei, momentul în care apare debutul epilepsiei, tratamentul aplicat, factori de mediu și individuali. Chiar și cu controlul crizelor epileptice, pot exista provocări în menținerea unui nivel adecvat de dezvoltare cognitivă. Uneori, pacienții pot avea o predispoziție genetică la epilepsie, dar anomaliiile cerebrale sau tulburările metabolice contribuie la dezvoltarea EDE. În alte cazuri, tulburările de dezvoltare pot fi cauzate de activitatea epileptică persistentă sau de frecvența mare a crizelor epileptice. Alte etiologii asociate cu EED includ modificările cerebrale structurale (complexul de scleroză tuberoasă, hamartom elehipotalamice, hemimegalencefalia), metabolice (deficit de piridoxină sau biotinidază, deficit de GLUT1, etc.) și tulburări imune (sindromul Rasmussen). Variabilitatea etiologică a EED este foarte mare, iar mai multe căi biologice pot fi implicate în patogeneza acestei afecțiuni complexe. Fiecare caz de EED poate fi unic, iar diagnosticarea și gestionarea corectă necesită evaluări detaliate și o abordare individualizată, adesea implicând multiple specialități medicale pentru a investiga și trata specific cauza subiacentă și simptomele asociate. Prin intervenția precoce, se poate îmbunătăți

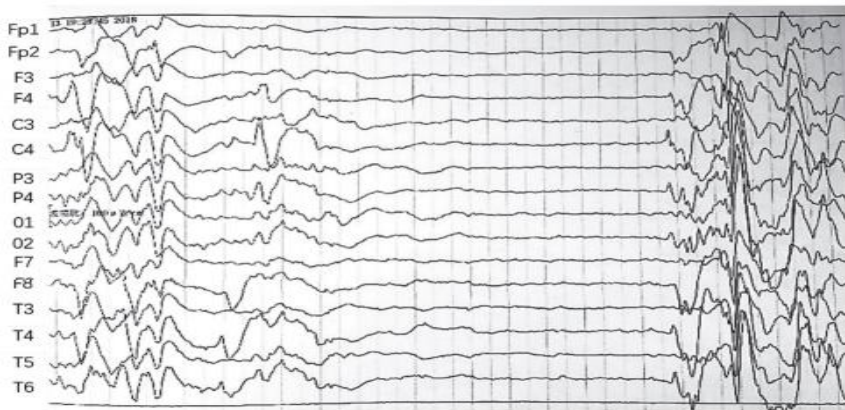


calitatea vieții pacienților și se pot minimiza potențialele complicații pe termen lung. În egală măsură, înțelegerea că etiologia genetică poate duce în mod independent la afectarea dezvoltării este esențială pentru dezvoltarea de terapii specifice și holistice în abordarea consecințelor devastatoare ale acestui grup de boli. EED reprezintă o provocare complexă pentru pacienți, familiile lor și profesioniștii medicali. O abordare polivalentă care integrează cunoștințele despre etiologia genetică cu gestionarea simptomelor și sprijinul pentru pacienți și familii poate contribui la îmbunătățirea calității vieții și a rezultatelor pacienților cu această afecțiune.

### **Sindromul Ohtahara**

Sindromul Ohtahara este cunoscut ca o encefalopatie epileptică precoce caracterizată prin debut infantil precoce, convulsii tonice frecvente, model de suppression – burst pe EEG, evoluție la West sau sindromul Lennox-Gastaut și un rezultat neurologic sever. Este o formă rară și gravă de EED care se manifestă în perioada neonatală, adesea în primele zile sau săptămâni de viață ale unui copil. Acest sindrom a fost descris pentru prima dată de către doctorul japonez Ohtahara și colegii săi în 1976 [6]. Principalul tip de criză sunt spasmele tonice; alte modele includ tonicoclonice, clonice, mioclonice, atonice, absențe, parțiale, complex parțiale (cu sau fără generalizare secundară), gelastice și jacksoniene. Un aspect important de subliniat este că tiparele de convulsii în acest tip de epilepsie pot varia semnificativ între un episod și altul, iar acestea pot evolua în timp. Fiecare persoană poate experimenta convulsii într-un mod unic, pot să reapară sau să se schimbe în etape ulterioare ale evoluției bolii, iar evoluția acestora poate fi influențată de diverși factori. [6]. Sindromul Ohtahara poate fi asociat cu malformații structurale ale creierului, iar un subset de cazuri sunt asociate cu mutații genetice specifice sau anomalii metabolice. Mutațiile mai multor gene au fost descrise în sistemul de operare, inclusiv blocul ARX [10, 11], STXBP1 [12], KCNQ2 [13] și SCN2A [14, 15]. Modelul EEG este caracterizat ca suprimare a exploziei atât în timpul stării de veghe, cât și în timpul somnului (figura 3). Uneori, o parte a creierului pare să fie afectată mai mult decât cealaltă [7]. Convulsiile sunt refractare, deși în unele cazuri pot ceda la tratament. În

general, în cazul sindromului Ohtahara, prognosticul este în general rezervat și asociat cu rezultate severe. Frecvent, cazurile vor evolua spre sindromul West sau epilepsie parțială. Mai târziu, un număr mult mai mic dezvoltă sindromul Lennox-Gastaut. Dezvoltarea psihomotorie poate fi puțin mai bună dacă sugarii nu dezvoltă sindromul West sau Lennox-Gastaut. Este posibil ca jumătate dintre copii să moară în perioada neonatală sau în copilărie, în special în primele luni sau ani de viață. Acest lucru se datorează în mare parte crizelor epileptice severe și a dificultăților de tratament asociate acestora, precum și a efectelor secundare ale tratamentelor cu medicamente antiepileptice puternice [7, 8]. Convulsiile sunt refractare, deși în unele cazuri pot ceda la tratament. În general, în cazul sindromului Ohtahara, prognosticul este în general rezervat și asociat cu rezultate severe. Convulsiile sunt refractare, deși în unele cazuri pot ceda la tratament. În general, în cazul sindromului Ohtahara, prognosticul este în general rezervat și asociat cu rezultate severe. Frecvent, cazurile vor evolua spre sindromul West sau epilepsie parțială.



**Fig. 3. Patern de suppression – burst la pacient cu S-m Ohtahara**

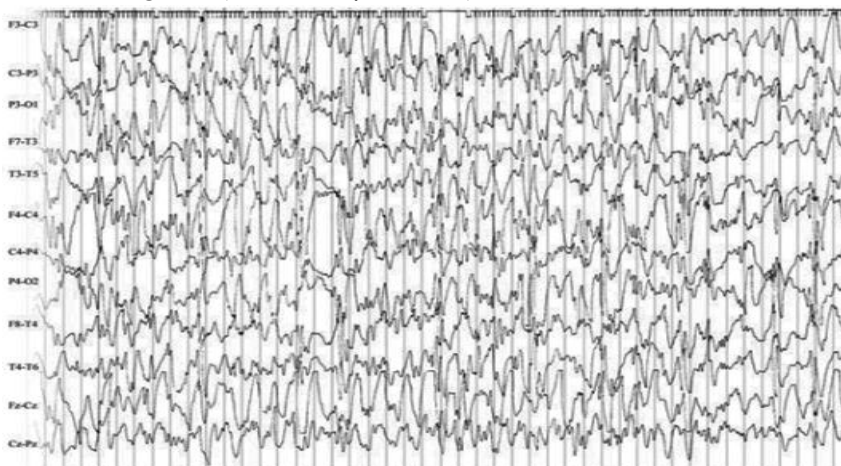
Convulsiile sunt refractare, deși în unele cazuri pot ceda la tratament. În general, în cazul sindromului Ohtahara, prognosticul este în general rezervat și asociat cu rezultate severe. Frecvent, cazurile vor evolua spre sindromul West sau epilepsie parțială. Mai târziu, un număr mult mai mic dezvoltă sindromul Lennox-Gastaut. Dezvoltarea

psihomotorie poate fi puțin mai bună dacă sugarii nu dezvoltă sindromul West sau Lennox-Gastaut. Este posibil ca jumătate dintre copii să moară în perioada neonatală sau în copilărie, în special în primele luni sau ani de viață. Acest lucru se datorează în mare parte crizelor epileptice severe și a dificultăților de tratament asociate acestora, precum și a efectelor secundare ale tratamentelor cu medicamente antiepileptice puternice [7, 8]. Deși tulburarea este incurabilă, se pot face multe pentru a îmbunătăți viața nu numai a copiilor, ci și a familiilor. Controlul convulsiilor este scopul principal și va fi încercat fie prin doze optimizate de anticonvulsivante precum vigabatrin, topiramat, Zonisamid și Fenobarbitonă, fie prin terapii cu steroizi folosind ACTH și Prednisolon. Medicația antiepileptică (MAE) pot fi administrate fie în monoterapie, fie în politerapie. Există, de asemenea, posibilitatea utilizării unor astfel de tratamente precum dieta ketogenă sau o intervenție chirurgicală mai invazivă, cum ar fi o rezecție parțială sau o hemisferectomie completă. Kinetoterapia și terapiile ocupaționale pot ajuta la îmbunătățirea abilităților motorii, în timp ce hipoterapia poate ajuta la îmbunătățirea mobilității generale, a forței și a rezistenței [9].

### **Sindromul West**

Sindromul West, cunoscut și sub numele de sindromul cu spasme infantile, este o tulburare epileptică rară care apare în mod tipic în primul an de viață a unui copil și constă din următoarea triadă: spasme infantile, deficiențe ale dezvoltării și un model de hipsaritmie pe EEG [16]. Spasmele epileptice sunt crize scurte, generalizate, care durează câteva secunde fiecare, fiind mai lungi decât crizele mioclonice tipice și mai scurte decât crizele tonice obișnuite. Acestea pot fi în extensie (întinderea) și/sau flexie (îndoiala) a trunchiului și ale extremităților sau în modele mixte cu episoade de plâns sau țipăt, care pot preceda sau pot urma spasmul însuși. În timpul crizelor epileptice, pot apărea diverse manifestări, inclusiv modificări ale mișcărilor ochilor și afectări ale funcțiilor cardiace și respiratorii. Spasmele pot apărea în asociere cu episoade de grimase faciale, mișcări focale tranzitorii și clipire, pot apărea în serie, adică mai multe spasme consecutive într-o perioadă scurtă de timp. Este caracteristic ca spasmele să fie mai frecvente în

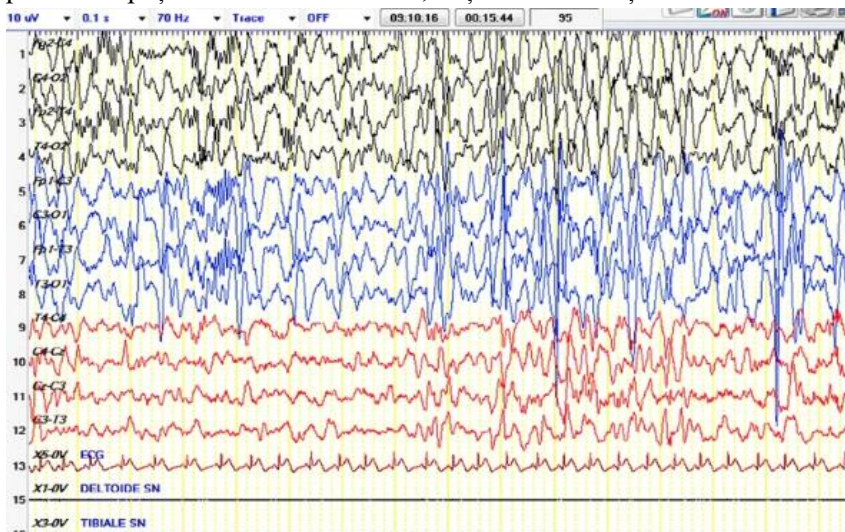
timpul somnolenței sau al stării de trezire dimineța devreme. Acest lucru poate fi util în diagnosticarea sindromului West, deoarece este un moment în care apar frecvent aceste crize [16, 17]. Hipsaritmia, constatarea tipică pe traseul EEG interictal, constă într-un model dezorganizat cu încetinire asincronă, de amplitudine foarte mare și frecvente vârfuri multifocale și descărcări de unde ascuțite (*Fig. 4*). EEG-ul ictal devvăluie de obicei o undă lentă generalizată urmată de o atenuare a tensiunii de uz difuz (electro-decrement), care se poate asocia cu un spasm sau poate fi doar electrografic (fără corelație clinică) [17].



**Fig. 4. Hipsaritmie tipică la un copil de 5 luni.**

Pe lângă tiparul hipsaritmie clasic cu activități haotice de fond și dezorganizare cu unde și vârfuri ascuțite multifocale (activitate interictală a creierului) și descreștere a activității de fond (eveniment ictal), în cursul sindromului West pot fi observate și alte modele EEG. Aceste modele diferite sunt definite ca „atipice” sau „hipsaritmie modificată” (*Fig. 5*) și constau din caracteristici asimetrice, descărcări focale și suprimare semiperiodică a exploziei [18]. Activitățile EEG focale au fost înregistrate prin EEG-urile scalpului ca activitate gamma ictală și beta în timpul spasmelor epileptice de către Nairai și colab. [19]. Nu se găsește etiologie clară în aproximativ 40 % din cazuri. Există o gamă largă de cauze potențiale, inclusiv malformații cerebrale, infecții, hemoragie, leziuni

hipoxic-ischemice, tulburări metabolice și afecțiuni genetice, cum ar fi sindromul Down [17, 20]. Variația în studierea metodologiilor interzice o recomandare clară pentru tratamentul de primă linie; cu toate acestea, ACTH și vigabatrina sunt de obicei utilizate în practică. Corticosteroidii pot fi mai puțin eficaci decât ACTH, deși sunt eficienți.



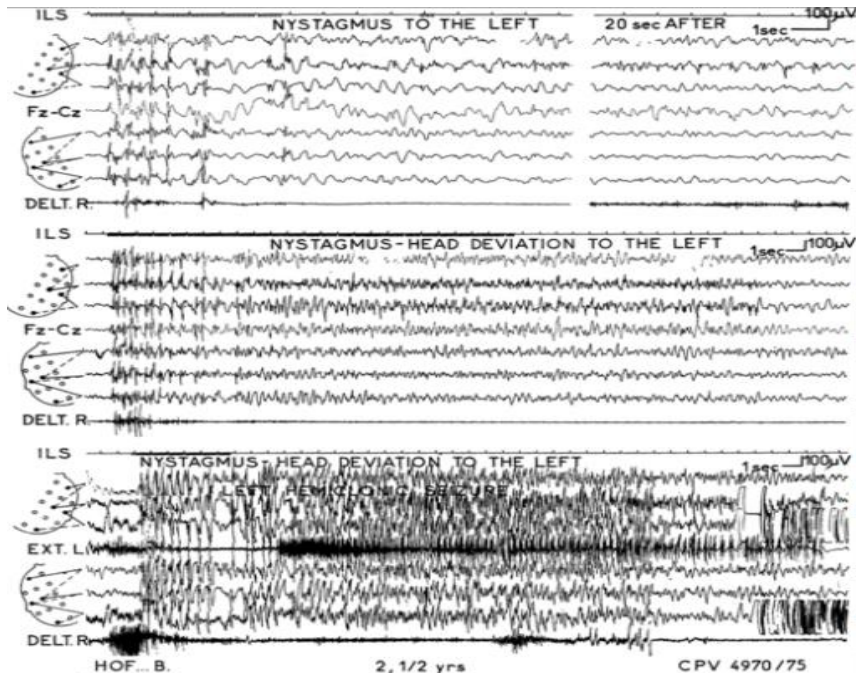
**Fig. 5. Hipsaritmie atipică la un copil de 6 luni.**

Vigabatrina poate fi mai eficientă în scleroza tuberoasă. Alte medicamente eficiente includ valproatul, levetiracetamul, topiramatul, zonisamida, lamotrigina și benzodiazepinele [16]. Dieta ketogenă este utilă în majoritatea cazurilor [17]. Dezvoltarea rămâne neafectată doar într-o minoritate. Majoritatea copiilor se confruntă cu încetinirea, platou sau regresia traiectoriei lor de dezvoltare. Acest lucru poate afecta dezvoltarea cognitivă, motorie și comportamentală a copilului. Prognosticul de dezvoltare depinde parțial de etiologie. Este important de subliniat că gestionarea și tratamentul hipsaritmiei trebuie să fie personalizate pentru fiecare copil în parte, luând în considerare cauza subiacentă, severitatea simptomelor și alte aspecte individuale. Îngrijirea trebuie să fie coordonată de către un medic neurolog specializat în epilepsie și poate implica tratament medicamentos, intervenții

terapeutice sau alte modalități de management. De asemenea, sprijinul terapeutic și educațional pentru copii și familiile lor este esențial pentru a face față provocărilor legate de dezvoltare și epilepsie.

### Sindromul Dravet

Sindromul Dravet (SD), cunoscut și sub numele de epilepsie mioclonică severă la sugar, este o formă rară și gravă de epilepsie care începe în copilărie, de obicei în primele luni de viață sau în primii ani. Incidența sindromului Dravet este de 0,5–1/40.000 și reprezintă până la 8 % din toate epilepsiile din primii 3 ani de viață. Epilepsia începe cu convulsii care nu pot fi inițial diferențiate de cele asociate cu boli febrile. Crizele încep în primul an de viață. Ele sunt cel mai adesea asociate cu temperaturi ridicate și adesea implică doar un hemicorp, deși pot fi

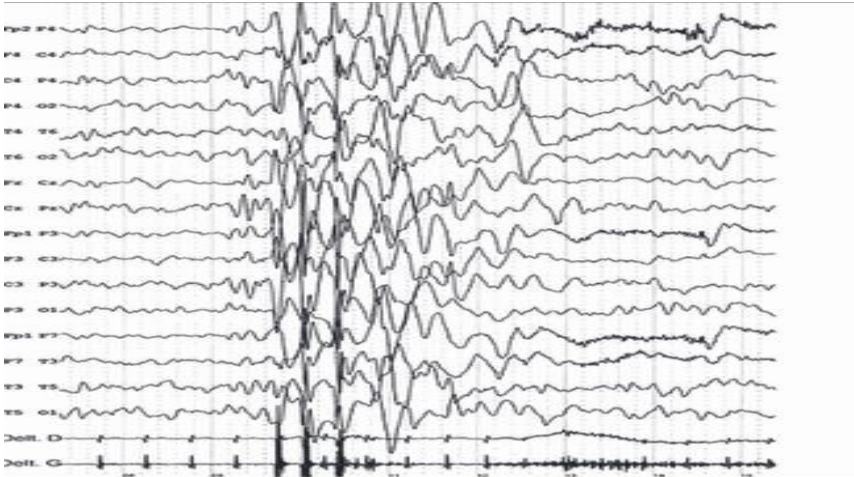


**Fig. 6.** H. B. are 2 ani și 6 luni. Diferite crize electroclinice scurte sunt induse de stimularea intermitentă cu lumină. De remarcat creșterea progresivă de la prima la a treia criză a simptomelor clinice în funcție de extinderea topografică progresivă a descărcărilor ictale. În toate cazurile, răspunsul inițial EEG la stimulare este bilateral.

implicate și ambele. Cu toate acestea, în acest moment nu este ușor să diferențezi acești copii de alții cu convulsii febrile, care se îmbunătățesc și care nu dezvoltă alte tipuri de convulsii. Pe parcursul celui de-al doilea an de viață al copiilor cu SD, crizele devin mai frecvente și persistente, sunt adesea mai evident parțiale și nu mai apar atunci când copilul are o temperatură ridicată, ci în orice moment al zilei și noaptea. Pe lângă convulsiile parțiale sunt și cele mioclonice. Adesea, copiii sunt fotosensibili cu paterne EEG evidente (*Fig. 6*).

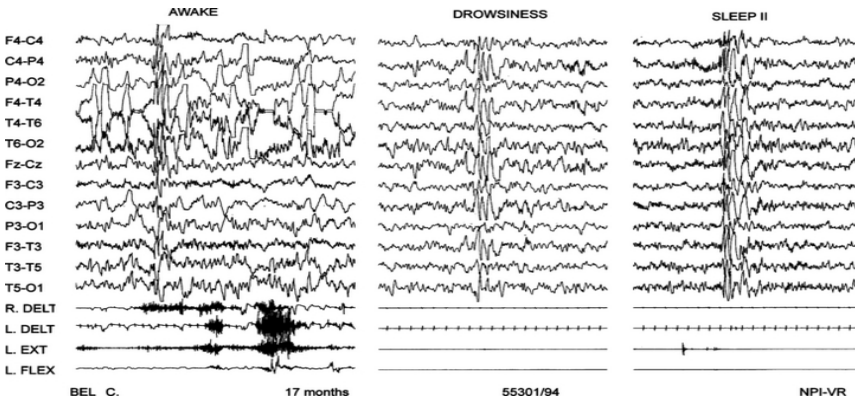
Copiii cu Sindrom Dravet pot prezenta o gamă largă de manifestări clinice, care pot include diferite tipuri de convulsii: convulsii mioclonice (fie masive sau neregulate), absențe atipice, convulsii generalizate tonico-clonice sau clonice, convulsii uni sau bilaterale, convulsii focale (cu sau fără generalizare secundară) și episoade de obturație (status epileptic nonconvulsiv cu sau fără mioclon neregulat). O caracteristică definitorie a sindromului Dravet este prezența convulsiilor mioclonice care pot apărea sub diferite forme. Mioclonii masive au fost raportate pentru 77 % dintre pacienți, mioclonii neregulate pentru aproximativ o treime dintre pacienții studiați; unii pacienți pot prezenta mioclonie atât masivă, cât și neregulată. Miocloniile masive implică predominant mușchii axiali, pot fi violente și pot provoca atacuri de cădere, fie mult mai subtile cu mișcări mici înainte sau înapoi ale capului, umerilor sau trunchiului. Miocloniile neregulate implică predominant membrele într-o zonă limitată, în principal distală, a feței și provoacă în mare parte smucituri musculare ușoare. Spre deosebire de miocloniile masive, miocloniile neregulate nu sunt raportate a fi asociate cu paroxisme EEG (*Fig. 7*). Absențele atipice sunt frecvente la pacienții cu sindrom Dravet, cu o frecvență cuprinsă între 40-93 %, pot apărea în grupuri în timpul episoadelor de status epileptic nonconvulsiv care durează câteva ore sau chiar zile, de obicei cu mioclon neregulat. Convulsii focale apar la cel puțin jumătate dintre pacienții. Dezvoltarea timpurie a copiilor afectați de Sindromul Dravet este adesea normală sau aproape normală în primele luni sau în primii ani de viață. Cu toate acestea, odată ce crizele epleptice persistă și devin mai frecvente, copiii încep să-și piardă abilitățile dobândite anterior sau să încetinească progresul lor de

dezvoltare. Electroencefalograma este de obicei normală la începutul acestei stări. Mai târziu, până când copilul împlineste 18 luni, există



*Fig. 7. Două explozii de vârf-undă lentă generalizate însoțite de smucituri mioclonice, urmate de o descărcare de unde lente.*

dovezi ale activității epileptice cu descărcări spike și ondulate sau polispike, care apar fie ca eveniment unic, fie în explozii (*Fig. 8*). Unii copii prezintă dovezi EEG de sensibilitate la luminile intermitente, dar



*Fig. 8. La trezire, există explozii scurte de vârf undă lentă induse de deschiderea și închiderea ochilor în timp ce plânge. În timpul somnului, există o reapariție a descărcărilor scurte de vârf undă lentă difuze. De remarcat predominanța componentei polispike rapide pe regiunile fronto-centrale și pe vertex.*



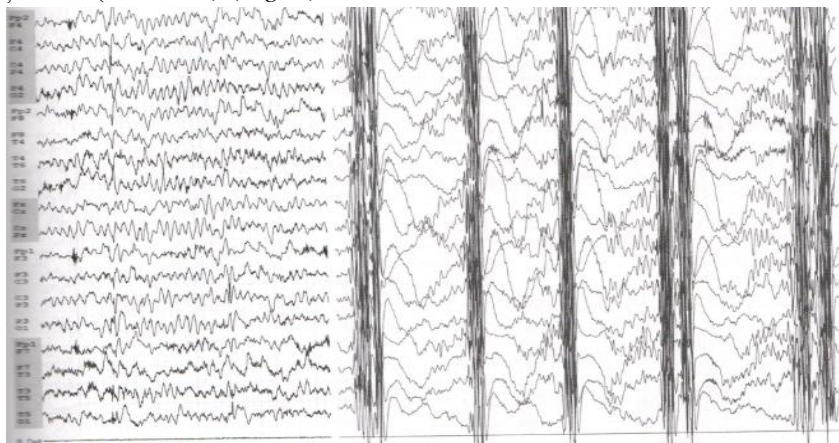
acest lucru nu se întâmplă în toate. Rezonanțele magnetice ale creierului sunt de obicei normale.

Sindromul Dravet este cel mai frecvent cauzat de mutațiile de novo ale SCN1A. SD este foarte rezistent la medicamentele antiepileptice. Valproatul de sodiu și clobazamul sunt de obicei încercate mai întâi, de a doua linie se asociază stiripentolul, topiramatul sau dieta ketogenică, în a treia linie se pot asocia clonazepam, levetiracetam, zonisamida, etosuximida fenobarbitalul și stimularea nervului vag

Lamotrigina poate înrăutăți crizele mioclonice la mulți copii. Deoarece copiii cu SD au întotdeauna dificultăți de învățare, ei vor avea nevoie de evaluare și sprijin educațional complet [21, 22].

### **Sindromul Lennox-Gastaut (Slg).**

Sindromul Lennox-Gastaut (SLG) este un sindrom de epilepsie pediatrică devastatoare care constituie 1-4 % din epilepsiile din copilărie. Sindromul se caracterizează prin mai multe tipuri de convulsii; retard mintal sau regresie; modificări pe traseul electroencefalografic, cu paroxisme de activitate rapidă și descărcări generalizate cu vârfuri lente și unde (1,5–2 Hz) (*Fig. 9*).



**Fig. 9. Băiat de 8 ani. În stânga activitate lentă de fundal cu unde lente difuze cu unde spike suprapuse. În dreapta (somnul NREM) polispike-uri generalizate urmate de aplatizare.**

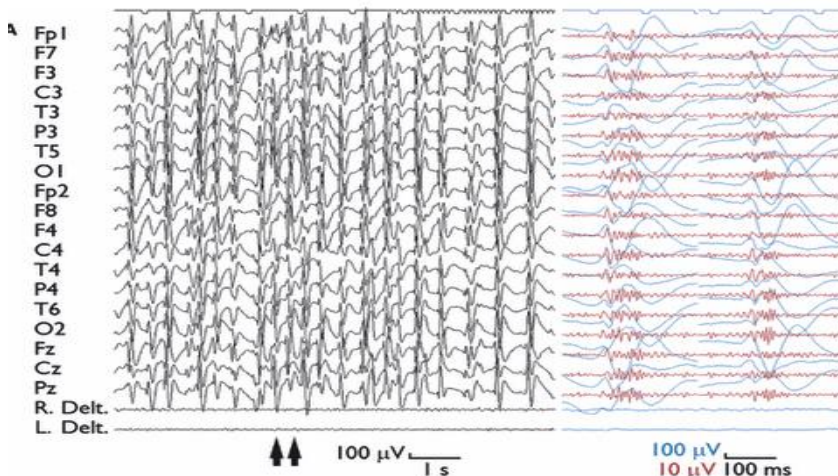
Cele mai frecvente tipuri de convulsii sunt crizele tonico-axiale, atone și tip absență, dar pot fi observate convulsii mioclonice, tonico-

clonice generalizate și parțiale. Un EEG este o parte esențială a evaluării pentru SLG. Neuroimagingul este o parte importantă a căutării unei etiologii de bază. SLG poate fi clasificat în funcție de etiologia sa suspectată, fie idiopatică, fie simptomatică. Pacienții pot fi considerați ca având SLG idiopatic dacă dezvoltarea psihomotorie normală a avut loc înainte de apariția simptomelor, nu sunt prezente tulburări subiacente sau cauze prezumtive certe și nu sunt găsite anomalii neurologice sau neuroradiologice. În schimb, SLG simptomatic este diagnosticat dacă o cauză probabilă poate fi identificată ca fiind responsabilă pentru sindrom. Patologiile de bază în aceste cazuri includ encefalită și/sau meningită, scleroza tuberoasă, malformații ale creierului (de exemplu, displazii corticale), leziuni la naștere, leziuni hipoxie-ischemie, leziuni lobului frontal și traumatisme. Prevalența SLG este de 0,1-0,28 la 1000 de locuitori în Europa. Incidența anuală a SLG în copilărie este de aproximativ 2 la 100.000 de copii. Dintre copiii cu dizabilități intelectuale, 7 % au SLG, în timp ce 16,3 % dintre pacienții instituționalizați cu dizabilități intelectuale au SLG. Prognosticul pe termen lung este nefavorabil, dar variabil în SLG. În SLG sunt utilizate o varietate de abordări terapeutice, de la agenți antiepileptici convenționali la dietă și intervenții chirurgicale. Opțiunile de tratament medical pentru pacienții cu SLG pot fi împărțite în următoarele 3 grupe majore: a) opțiuni care includ utilizarea de medicamente antiepileptice, cum ar fi acidul valproic și benzodiazepine, cum ar fi clonazepam, nitrazepam și clobazam, vigabatrin, zonisamida, lamotrigină, topiramă și rufinamidă s-au dovedit eficiente prin studii dublu-orb controlate cu placebo; b) dieta ketogenă poate fi utilă la pacienții cu SLG refractar la tratamentul medical; c) opțiunile chirurgicale pentru SLG includ calosotomia corpului, stimularea nervului vag și rezecția corticală focală [23-26].

### **Epilepsie cu descărcări vârf-undă lentă continuă în timpul somnului (CSWS).**

Este o formă rară de epilepsie, care afectează în principal copiii. Această afecțiune este cunoscută și sub denumirea de „Sindromul Landau-Kleffner”. Debutul acestei encefalopatii epileptice și de dezvoltare este între 2 luni și 12 ani, cu un apogeu la 4-7 ani. Aproximativ

50 % dintre copii cu CSWS au dezvoltare neurologică anterioară normal. Cu toate acestea, restul de 50 % pot prezenta deteriorare neuropsihologică sau cognitivă, ceea ce înseamnă că aceștia pot pierde abilitățile dobândite anterior sau pot experimenta regresia dezvoltării. Simptomele convulsive sunt comune în CSWS, iar aproximativ 80 % dintre copii pot prezenta convulsii. Acestea pot fi sub formă de convulsii focale simple sau complexe, tonic-clonice sau mioclonice generalizate. Convulsiile pot avea tendința să apară mai frecvent în timpul somnului. EEG interictal în timpul stării de veghe prezintă descărcări epileptiforme focale sau multifocale cu accentuare în timpul somnului NREM [27]. Localizarea descărcărilor poate fi frontocentrală, frontotemporală, centrotemporală sau frontală [28]. În principal, CSWS frontal afectează funcționarea cognitivă și executivă, iar CSWS temporal-predominant afectează funcția lingvistică [29]. EEG interictal în timpul stării de veghe prezintă anomalii mai pronunțate. În timpul somnului NREM, EEG arată descărcări continue/aproape continue (*Fig. 10*), bilaterale, de 1,5-3 Hz, predominante frontal, și descărcări cu vârf unda lentă, care pot fi asimetrice sau focale. Sunt cunoscute și sub numele de stare electrică epileptică în timpul somnului [30].

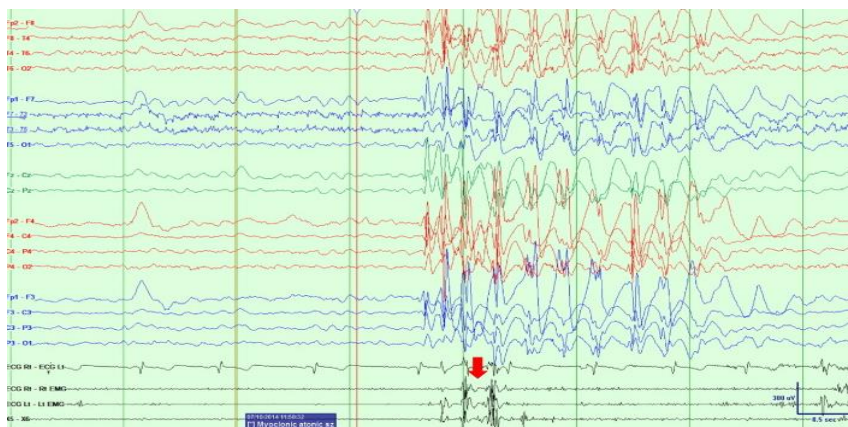


*Fig. 10.* EEG care arată undele continue în timpul somnului cu unde lente (CSWS).

Indicele undelor de vârf este de obicei mai mare de 85 %. EEG în timpul somnului REM arată dispariția modelului de stare electrică epileptică în timpul somnului. Această etapă este urmată de remisiune clinic-electroencefalografică, de obicei la 2-7 ani de la debut. Majoritatea copiilor, totuși, au deficiențe neurocognitive reziduale moderate până la severe. Etiologia este necunoscută. Neuroimaginele anormale sunt observate în 30-59 % din cazuri [27, 31, 32] și pot include atrofie cerebrală, insulte vasculare perinatale și malformații cerebrale. Este raportată și evoluția de la epilepsiile focale benigne din copilărie la CSWS [31]. Inițierea precoce a steroizilor, ACTH este de obicei recomandat. Imunoglobulinele intravenoase au prezentat, de asemenea, rezultate promițătoare [34]. Medicamentele antiepileptice, utilizate sunt de obicei eficiente. Răspunsul limitat a fost demonstrat cu dieta ketogenă [35]. Chirurgia epilepsiei poate fi luată în considerare, hemisferectomia și chirurgia epilepsiei rezective focale pot fi benefice pentru copiii cu CSWS cu etiologie structurală [36]. Cu rezultatele încurajatoare secțiunile subpiale multiple pot fi benefice pentru deficiența cognitivă și problemele comportamentale observate în encefalopatia epileptică și de dezvoltare cu vârf-undă lentă continuă în timpul somnului [37].

### **Epilepsia mioclonic-atică**

Epilepsia cu convulsii mioclonic-atonice, cunoscută și sub denumirea de epilepsie mioclonic-astatică (EMA) sau sindromul Dooze. EMA, care reprezintă 1-2,2 % a cazurilor de epilepsie cu debut în copilărie, se caracterizează printr-o dezvoltare normală înainte de debutul convulsiilor, care apare în general între 7 luni și 6 ani. Pacienții prezintă în mod obișnuit convulsii mioclonice, mioclonic-atonice și tonico-clonice generalizate, precum și convulsii tonice cu debut generalizat, absențe atipice și stare epileptică neconvulsivă [38-46]. Statusul epileptic non-convulsiv (SENC) este observat în 17-40 % [38,42]. Pe lângă convulsii crescute, copiii prezintă scăderea vigilenței și scăderea interacțiunii sociale, somnolență, disfuncție oromotorie cu salivare crescută, disartrie și ataxie crescută, în concordanță cu o encefalopatie epileptică acută [38,47]. În acest timp, EEG-ul arată încetinirea difuză și creșterea, adesea aproape de descărcări continue (*Fig. 11*).



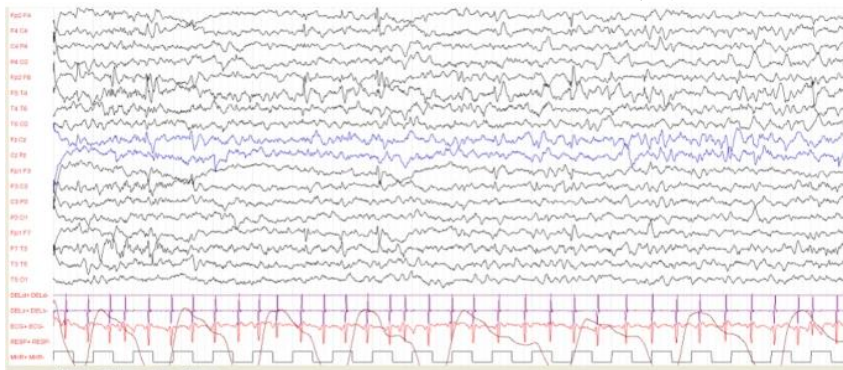
**Fig. 11. EEG ictal cu poligrafia unei crize mioclonico-atonice care arată mioclonia inițială asociată cu izbucnirea de polispike și atonie pe EMG asociată cu componenta unde lente a descărcării.**

În timp ce mai multe gene au fost implicate în EMA [48], pacienții cu variante patogene reprezintă o proporție relativ mică de copii. Deficitul de transportor de glucoză trebuie exclus [49]. Boala CLN2 poate prezenta inițial simptome similare. Nu există un tratament definit de elecție pentru EMA și dovezile pentru terapiile existente se bazează pe serii de cazuri retrospective [50-53]. S-a raportat că dieta ketogenă este deosebit de benefică pentru mulți copii [50]. Prognosticul pe termen lung variază. S-a raportat că remiterea are loc în două treimi din cazuri, adesea fără consecințe pe termen lung asupra dezvoltării [38,41-43]. Deoarece majoritatea copiilor au o dezvoltare normală la debutul EMA, este esențial să se definească cele mai eficiente terapii. Diagnosticul EMA este clinic, combinând semiologia crizelor și alte date istorice cu caracteristicile EEG. Cu toate acestea, nu există criterii larg acceptate și bine definite pentru diagnostic. În plus, caracteristicile clinice și EEG necesită timp pentru a evolua, ceea ce poate face ca diagnosticul definitiv precoce să fie dificil. EMA are caracteristici clinice care se suprapun cu alte encefalopatii epileptice și de dezvoltare, în special cu sindromul Lennox Gastaut, care de obicei duce la schimbarea diagnosticului [54].

### **Epilepsie structurală ca rezultat al complexului de scleroză tuberoasă**

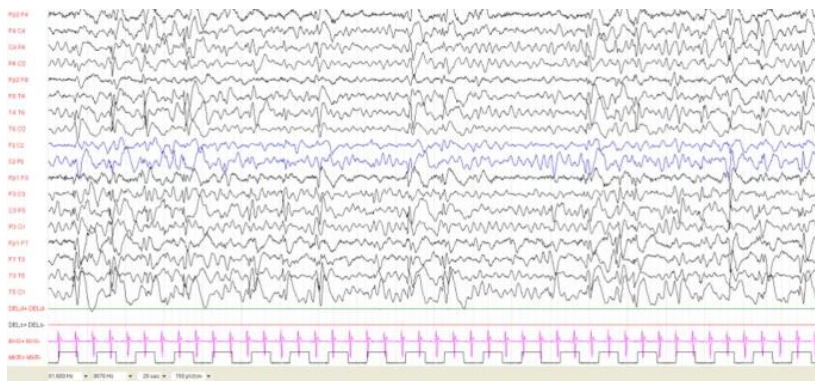
Complexul de scleroză tuberoasă (CST) este o afecțiune neurocuta-

nată autosomal dominantă, cu o incidență la naștere de aproximativ 1 la 6000 până la 10.000 [55]. Fiind rezultatul mutațiilor inactivate ale genelor supresoare tumorale TSC1 (hamartin) și TSC2 (tuberină), CST este caracterizată prin multiple hamartoame larg răspândite în sistemele de organe [56]. În SNC, leziunile caracteristice includ tuberculi corticali, noduli subependimali și astrocitoame cu celule gigantice subependimale [57]. Alte manifestări neurologice proeminente includ epilepsia și tulburările neuropsihiatrice asociate cu CST [56,57]. Epilepsia poate fi cea mai răspândită și dificil de gestionat, care apar la peste 70 % dintre pacienții cu CST și necesitând adesea intervenție neurochirurgicală [56]. Leziunea asociată cu epilepsia în CST este tuberculul cortical: agregate de celule mari anormale lipsite de laminare corticală normală, prezente la 80 %–90 % dintre pacienții cu CST și găsite oriunde în parenchim [56,57]. Aceste leziuni și cortexul perituberal sunt potențiale focare epileptogene [58-61], dar cortexul fără leziuni structurale clare poate fi și el epileptogen. [59,62]. Deși se crede că cele mai multe convulsii în epilepsia asociată cu CST au debut focal [63], pot apărea atât semiologii convulsive focale, cât și generalizate [56, 60, 64-67]. Debutul mai devreme al convulsiilor este asociat cu tulburări de dezvoltare mai severe și cu epilepsie [65]. Activitatea EEG anormală timpurie s-a dovedit a fi predictivă pentru epilepsia ulterioară. Activitatea EEG anormală poate fi observată înainte de dezvoltarea crizelor clinice în CST (*Fig. 12*) [68].



**Fig. 12. Pacientul 1 la vârsta de 12 luni. Înregistrarea EEG arată o activitate normală de fundal cu vârfuri multifocale și unde ascuțite în timpul somnului, implicând regiunile fronto-temporale ale ambelor emisfere. Copilul nu a avut convulsii.**

Un studiu EEG cantitativ recent a arătat că creșterea conectivității EEG la sugarii cu CST a precedat apariția spasmelor epileptice (*Fig. 13*) [69]. Astfel, managementul se concentrează pe prevenirea sau controlul convulsiilor cât mai curând posibil pentru a maximiza calitatea vieții și a îmbunătăți potențial neurodezvoltarea [65]. Managementul medical cu medicamente antiepileptice este indispensabil. Cu toate acestea, peste 50 % dintre pacienții cu CST dezvoltă epilepsie refractară la medicamentele antiepileptice [59], necesitând opțiuni alternative de tratament. Opțiunile alternative de tratament nechirurgical includ o dietă ketogenă, everolimus și tratament cu canabidiol, dar intervenția chirurgicală ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare pentru pacienții cu CST refractară la tratament medicamentos.



**Fig. 13. EEG evidențiază descărcări interictale frecvente, caracterizate prin descărcări difuze în vârf și unde. În acest moment, a prezentat spasme epileptice.**

### **Concluzii.**

Din păcate, progresele în chirurgia epilepsiei și apariția de noi medicamente antiepileptice care au fost introduse în ultimii 15 ani au avut un impact minim asupra majorității copiilor cu encefalopatii epileptice și de dezvoltare, la care crizele rămân să se repete, fiind intractabile în ciuda folosirii celor mai bune terapii. Multe dintre aceste afecțiuni au cauze genetice, iar mutațiile genetice pot varia foarte mult de la un pacient la altul. Acest lucru face ca tratamentul să fie mai dificil de standardizat. Mulți copii cu encefalopatii epileptice au și alte probleme medicale și de

dezvoltare, ceea ce complică tratamentul. Indiscutabil, este adevărat că durata și severitatea convulsiilor pot afecta rezultatul cognitiv al unui copil. Crizele prelungite non-convulsive sau status epilepticus pot duce la deteriorarea funcției cerebrale și pot avea un impact negativ asupra dezvoltării cognitive. Cu cât crizele rămân netratate sau nu sunt controlate eficient pentru o perioadă mai lungă de timp, cu atât este mai probabil să apară sechele cognitive. Cu toate acestea, fiecare caz este unic, iar rezultatul poate varia de la un copil la altul. Terapia antiepileptică adecvată și intervențiile terapeutice pot ajuta la stabilizarea sau îmbunătățirea funcției cognitive în unele cazuri. O abordare multidisciplinară, care implică medici specialiști în epilepsie, neuropsihologi, terapeuți ocupaționali și vorbitori, poate fi benefică în gestionarea problemelor cognitive și comportamentale asociate cu epilepsia. Agenții neuroprotectori vor reduce comorbiditatea cognitivă și comportamentală și, în cele din urmă, de asemenea crește probabilitatea unui eventual control al convulsiilor. Dacă luăm în considerare doze mari de steroizi sau dieta ketogenă la momentul diagnosticării unei encefalopatii epileptice și de dezvoltare, avem marea speranță de a îmbunătăți pe cât posibil calitatea vieții acestor copii. Determinarea ulterioară a tulburărilor genice specifice în unele dintre aceste sindroame pot permite pentru selectarea opțiunilor terapeutice specifice și îmbunătățirea prognosticului. Diagnosticarea corectă și timpurie a EED este primul pas crucial. Acest lucru poate implica investigații complexe, inclusiv imagistica cerebrală, teste genetice și evaluări neurologice, pentru a identifica cauza subiacentă și pentru a determina cum afectează dezvoltarea pacientului. EED poate fi o afecțiune de lungă durată, iar monitorizarea pe termen lung și ajustarea planului de tratament sunt importante pentru a se asigura că pacientul primește cea mai bună îngrijire continuă.

### **Bibliografie**

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. In: *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L,



- et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
3. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, *et al.* Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia Open* 2016; 1: 37-44.
  4. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind „Epileptic encephalopathy” and „Developmental and epileptic encephalopathy”. In: *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24: 11-4.
  5. Trivisano M, Specchio N. What are the epileptic encephalopathies? In: *Curr Opin Neurol* 2020; 33: 179-84.
  6. J. Aicardi and S. Ohtahara, „Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern,” in *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, John Libbey, London, UK, 3rd edition, 2002; pp. 33-44.
  7. L. Fusco, C. Pachatz, M. Di Capua, and F. Vigeveno, „Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome),” In: *Brain and Development*. 2001; 23(7): 708-714.
  8. N. Murakami, Y. Ohtsuka, and S. Ohtahara, „Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome,” In: *Journal of Psychiatry and Neurology*. 1993; 47(2): 197-200.
  9. H. Komaki, K. Sugai, M. Sasaki *et al.* „Surgical treatment of a case of early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal cortical dysplasia”. In: *Epilepsia*. 1999; 40(3): 365-369.
  10. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. In: *Neurology* 2009; 72:273-281.
  11. Kato M, Saitoh S, Kamei A, *et al.* A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). In: *Am J Hum Genet* 2007; 81:361-366.
  12. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, *et al.* De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. In: *Nat Genet* 2008; 40:782-788.
  13. Kato M, Yamagata T, Kubota M, *et al.* Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. In: *Epilepsia* 2013; 54:1282-1287.
  14. Nakamura K, Kato M, Osaka H, *et al.* Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. In: *Neurology* 2013; 81:992-998.
  15. Zerem A, Lev D, Blumkin L, *et al.* Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. In: *Eur J Paediatr Neurol* 2014 Apr 18.

16. M. T. Mackay, S. K. Weiss, T. Adams-Webber et al. „Practiceparameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society,” In: *Neurology*. 2004; 62(10): 1668-1681.
17. R. Caraballo, M. Vacarezza, R. Cerso´simo et al. „Long- term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients.” In: *Seizure*, 2011.
18. Lux AL, Latest American and European updates on infantile spasms. In: *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:334-341, 2013.
19. Nairai H, Beal J, Galanopoulou AS et al., Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: evidence of focality. In: *Epilepsia*. 2017; 58: 882-892.
20. F. Vigevano, L. Fusco, R. Cusmai et al. „The idiopathic form of West syndrome,” In: *Epilepsia*. 1999; 34(4): 743-746.
21. R. Guerrini, L. Parmeggiani, A. Kaminska, and O. Dulac, „Myoclonic astatic epilepsy.” In: *Epilepsy Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. J. Roger, M. Bureau, C. H. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, and P. Wolf, Eds., pp. 106-112, In: *John Libbey*, London, UK, 3rd edition, 2002.
22. R. Guerrini, C. Dravet, P. Genton, A. Belmonte, A. Kaminska, and O. Dulac. “Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy.” In: *Epilepsia*. 1998; 39(5): 08–512.
23. A. Arzimanoglou, J. French, W. T. Blume et al. „Lennox- Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology,” The Lancet in: *Neurology*. 2009; 8(1): 82-93.
24. H. Heiskala. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epilepsia*. 1997; 38(5): 526–53.
25. K. van Rijckevorsel. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008; 4(6): 1001-1019.
26. G. Kluger, G. Kurlmann, E. Haberlandt et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience. In: *Epilepsy and Behavior*. 2009; 14(3): 491-495.
27. T. Loddenkemper, I. S. Fernandez, and J. M. Peters. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. In: *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011; 28(2): 154-164.
28. M. Scheltens-De Boer. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. In: *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 7): 13-17.
29. C. Panayiotopoulos. In: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer, Berlin, Germany, 2nd edition, 2011.
30. G. Patry, S. Lyagoubi, and C. A. Tassinari. Subclinical „electrical status epilepticus” induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. In: *Archives of Neurology*. 1971; 24(3): 242-252.

31. M. Van Hirtum-Das, E. A. Licht, S. Koh, J. Y. Wu, W. D. Shields, and R. Sankar. Children with ESES: variability in the syndrome. In: *Epilepsy Research*. 2006; 70(Suppl 1): S248- S258.
32. M. Buzatu, C. Bulteau, C. Altuzarra, O. Dulac, and P. van Bogaert. „Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep.” In: *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 7): 68-72.
33. S. Saltik, D. Uluduz, O. Cokar, V. Demirbilek, and A. Dervent. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders.” In: *Epilepsia*. 2005; 46(4): 524-533.
34. W. F. M. Arts, F. K. Aarsen, M. Scheltens-De Boer, and C. E. Catsman-Berrevoets. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. In: *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 7): 55-58.
35. M. Nikanorova, M. J. Miranda, M. Atkins, and L. Sahlholdt. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. In: *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1127-1131.
36. T. Loddenkemper, G. Cosmo, P. Kotagal et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. In: *Neurosurgery*. 2009; 64(2): 328-337.
37. P. Veggiotti, M. C. Pera, F. Teutonico, D. Brazzo, U. Balottin, and C. A. Tassinari. „Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update,” In: *Epileptic Disorders*. 2012; 14(1): 1-11, 2012.
38. A. Kaminska, A. Ickowicz, P. Plouin, M. F. Bru, G. Dellatolas, O. Dulac. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. In: *Epilepsy Res*. 1999; 1: 15-29.
39. H. Oguni, Y. Fukuyama, T. Tanaka, et al. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. In: *Brain Dev*. 2001: 757-764.
40. U. Stephani. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epilepsia*. 2006; 7(Suppl 2): 53-55.
41. J. Deng, Y.H. Zhang, X.Y. Liu, et al. Electroclinical features of myoclonic- atonic epilepsy. In: *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011: 577-582.
42. M. Trivisano, N. Specchio, S. Cappelletti, et al. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. In: *Epilepsy Res*. 2011: 133-141.
43. R.H. Caraballo, N. Chamorro, F. Darra, S. Fortini, H. Arroyo. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. In: *Pediatr Neurol*. 2013: 355-362.
44. K. Nickels, R. Thibert, S. Rau, et al. How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic- atonic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. In: *Epilepsy Res*. 2018: 14-19.
45. S.A. Kelley, E.H. Kossoff. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52: 988-993.

46. M. Chipaux, W. Szurhaj, L. Vercueil, et al. Epilepsy diagnostic and treatment needs identified with a collaborative database involving tertiary centers in France. In: *Epilepsia*. 2016; 57: 757-769.
47. A. Kaminska, H. Oguni. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. In: *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 641-652.
48. K. Angione, K. Eschbach, G. Smith, C. Joshi, S. Demarest. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. In: *Epilepsy Res*. 2019; 150: 70-77.
49. S.A. Mullen, C. Marini, A. Suls, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. In: *Arch Neurol*. 2011; 68: 1152-1155.
50. H. Oguni, T. Tanaka, K. Hayashi, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. In: *Neuropediatrics*. 2002; 33: 122-132.
51. S. Kilaru, A.G.C. Bergqvist. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. In: *Epilepsia*. 2007; 48: 1703-1707.
52. A.G. Bergqvist. Myoclonic astatic epilepsy and the use of the ketogenic diet. In: *Epilepsy Res*. 2012; 100: 258-260.
53. C. Doege, T.W. May, M. Siniatchkin, S. von Spiczak, U. Stephani, R. Boor. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? In: *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17: 29-35.
54. K. Eschbach, A. Moss, C. Joshi, et al. Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. In: *Epilepsy Res*. 2018; 147: 95-101.
55. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. In: *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 615:125-127.
56. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. In: *N Engl J Med*. 2006; 355(13):1345-1356.
57. Cotter JA. An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. In: *Acta Neuropathol*. 2020; 139(4):613-624.
58. Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers: localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia*. 2004; 45(suppl 4):41-42.
59. Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, et al. Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex: a stereoelectroencephalographic study. In: *Epilepsia*. 2020; 61(1):81-95.
60. Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. In: *Brain*. 2020; 143(2):570-581.
61. Kannan L, Vogrin S, Bailey C, Maixner W, Harvey AS. Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. In: *Brain*. 2016; 139(Pt 10):2653-2667.

62. Cusmai R, Chiron C, Curatolo P, Dulac O, Tran-Dinh S. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. In: *Epilepsia*. 1990; 31(6):747-755.
63. Bollo RJ, Kalthorn SP, Carlson C, Haegeli V, Devinsky O, Weiner HL. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex: special considerations. In: *Neurosurg Focus*. 2008; 25(3):E13.
64. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, et al. Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. In: *Neurosurgery*. 2015; 77(4):517-524.
65. Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. In: *Epilepsy Res*. 2013; 105(3):377-383.
66. Fallah A, Guyatt GH, Snead OC III, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. In: *PLoS One*. 2013; 8(2):e53565.
67. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. In: *Epilepsia*. 2007; 48(8):1477-1484.
68. Domanska-Pakiela D, Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Kotulska K, Dunin-Wasowicz D, Jóźwiak S. EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis complex patients - a prospective study of 5 patients. In: *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18:458–68. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.12.006.
69. Davis PE, Kapur K, Filip-Dhima R, Trowbridge SK, Little E, Wilson A, et al. Increased electroencephalography connectivity precedes epileptic spasm onset in infants with tuberous sclerosis complex. In: *Epilepsia*. 2019; 60:1721–32. doi: 10.1111/epi.1628

## 5. SINDROMUL WEST

(Istratuc Irina, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana)

### Introducere

Sindromul West (SW) este un sindrom epileptic sever, caracterizat prin triada: spasme infantile, model de EEG interictală – hipsaritmie și retard mental. Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei (ILAE) a revizuit clasificarea și terminologia convulsiilor și epilepsiei, desemnează SW ca un sindrom electroclinic cu debut în copilărie și spasme epileptice ca tip de criză.

SW este o expresie dependentă de vârsta copilului și afectarea cerebrală. Majoritatea pacienților cu spasme infantile au un anumit grad de retard în dezvoltare. Termenul de spasme infantile este utilizat pentru a descrie tipul convulsiilor, sindromul epileptic sau ambele. Doctorul W.J. West a oferit prima descriere a spasmelor infantile, care au apărut la propriul copil. Într-o scrisoare adresată editorului The Lancet în anul 1841, West a descris evenimentele drept „legături” care „determină o mișcare completă a capului înainte spre genunchi, apoi relaxându-se imediat în poziția verticală. Înclinațiile și relaxările au fost repetate alternativ la intervale de câteva secunde și repetate de la 10 la 20 sau mai multe ori la fiecare atac, care nu ar continua mai mult de 2 sau 3 minute, uneori 2, 3 sau mai multe atacuri pe zi.”

Această descriere clinică detaliată a fost urmată de aproximativ 100 de ani mai târziu în raportul modelului tipic EEG interictal numit hipsaritmie.

**Definiție.** Spasmele infantile, cunoscute și sub numele SW 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.

### Epidemiologie

Rata apariției SW în Statele Unite constituie 2 % din epilepsiile din copilărie, dar 25 % din epilepsiile cu debut în primul an de viață. Rata

spasmului infantil este estimată la 2,5-6,0 cazuri la 10.000 de nou-născuți vii. Rata sa de prevalență este de 1,5-2,0 cazuri la 10.000 de copii cu vârsta de 10 ani sau mai mici. La nivel internațional spasmul infantil apare de la 0,05 (Estonia) până la 0,41 (Oulu, Finlanda) din 1000 de născuți vii și în 1,4 % (Estonia), 4,2 % (Odense, Danemarca) și 7,6 % (Tampere, Finlanda) dintre copiii cu epilepsie.

Date demografice privind spasmul infantil: deși băieții sunt afectați puțin mai des, nu se observă o diferență semnificativă de sex, iar 90 % din spasmile infantile încep la sugarii mai mici de 12 luni.

### **Etiologie**

Conform clasificării ILAE [33], etiologia SI (sindromului epileptic infantil) este clasificată ca fiind structurală, genetică, infecțioasă, metabolică, imună sau necunoscută. Termenul „simptomatic” din clasificarea anterioară [8] a fost înlocuit de categoriile diferite menționate mai sus, iar termenul „criptogenic” corespunde cazurilor de origine necunoscută.

Unii autori au identificat un grup mic de pacienți fără etiologie dovedită, cu excepția predispoziției genetice către epilepsie [5, 37, 31, 34]. La acești pacienți, SI (sindromul epileptic infantil) prezintă un rezultat particular de succes, cu recuperare completă din convulsii și dezvoltare cognitivă normală, sugerând o etiologie „idiopatică”. Cu toate acestea, definiția etiologiei idiopatice se bazează pe acest rezultat ulterior și nu poate fi definită în momentul prezentării spasmelor epileptice sau la momentul diagnosticului [31]. Cu toate că acest termen este încă folosit pe scară largă, noua clasificare a înlocuit termenul „idiopatic” din nomenclatură, înlocuindu-l cu „genetic” sau „cu etiologie necunoscută” [33]. În acest capitol, continuăm să folosim termenul „idiopatic” pentru acest mic grup de pacienți.

În SI simptomatic, se identifică clar o cauză definită și/sau există o întârziere semnificativă în dezvoltare înainte de debutul spasmelor, sugerând prezența unei tulburări subiacente [31].

Atunci când sunt cunoscute, cauzele pot fi clasificate în funcție de momentul apariției etiologiei, fie prenatal, perinatal sau postnatal, sau în funcție de contextul în care apare leziunea cerebrală (infecții neonatale, accidente vasculare cerebrale, boli hipoxice-ischemice sau metabolice).

Etiologia genetică reprezintă aproximativ 25 % din etiologiile prenatale ale SI [20] (Michaud et al., 2014). S-au raportat mai multe anomalii cromozomiale, însă din toate cazurile de etiologie genetică a spasmelor infantile o pătrime totuși sunt mai frecvente: trisomia 21, XXY, microdelecția 17p13.3, del 1p36 [12], del 1q36 1ptel, inv/dup 15 [18]. Mai mult, au fost descrise mutații în genele legate de cromozomul X, cum ar fi CDKL5, în special la femei, și ARX, în mod obișnuit la pacienții de sex masculin. Alte mutații genetice (cum ar fi SCN1A, MAG12, CACNA1A) de asemenea au fost raportate [2].

Mai recent, datorită tehnicilor de secvențiere de nouă generație, spasmului epileptic i-au fost asociate și alte gene. Spasmele epileptice par să fie genetic heterogene, deoarece pot rezulta din perturbarea mai multor procese fundamentale de neurodezvoltare. De fapt, s-au identificat variante *de novo* în genele implicate într-un spectru larg de funcții, cum ar fi transcripția genetică sau sinteza proteinelor, neurogeneza, diferențierea neuronală, orientarea și/sau migrația celulară sau neuronală (de exemplu, ARX), transmiterea sinaptică (de exemplu, STXBP1, CASK), modificarea sau degradarea proteinelor (de exemplu, ALG13 și alte defecte de glicozilare) [20].

Malformațiile cerebrale reprezintă o cauză majoră a SI, care de obicei încep devreme, în primul an de viață. Printre malformațiile cerebrale au fost raportate tulburări de neurogeneză, migrația neuronală și organizarea neuronală, care duc la diferite aspecte precum displazia corticală, microcefalia, hemimegalencefalia, agiria/poligiria, schizencefalia și heterotopii [25]. Anomaliile dezvoltării liniei cerebrale mijlocii, cum ar fi agenezia corpului calos și holoprosencefalia, pot să se manifeste cu SI și adesea sunt asociate cu un fenotip facial caracterizat de anomalii majore (ciclopie) sau, mai frecvent, de malformații minore (cheiloschizis, palatoschizis, hipotelorism, nas plat). În aceste cazuri se pot asocia disfuncții endocrinologice, cum ar fi diabetul insipid și hipernatremia sau hiponatremia idiopatică [16].

Alte malformații cerebrale, cu o etiologie genetică cunoscută se pot manifesta prin SI, cum ar fi complexul de scleroză tuberoasă, neurofibromatoza, **incontinentia** pigmenti, hipomelanoza lui Ito.



Toate accidentele vasculare, fie ischemice, fie hemoragice, datorate bolii vasculare cum ar fi boala arterială cerebrală sau accidentul vascular cerebral, pot cauza SI în primul an de viață. Accidentele vasculare pot apărea în perioada prenatală, la naștere sau mai târziu. Encefalopatia hipoxic-ischemică, care urmează nașterii la termen sau nașterii premature, rămâne o cauză majoră a SI. Un pronostic mai puțin favorabil este de obicei la sugarii născuți la termen, probabil din cauza leziunilor corticale în loc de leziunile materiei albe [6].

Alte etiologii structurale includ infecțiile cerebrale. Acestea pot să apară în timpul sarcinii și, mai frecvent, sunt cauzate de citomegalovirus, virusurile herpes și toxoplasmoza, care pot provoca malformații cerebrale epileptogene. De asemenea, infecțiile la naștere sau în perioada postnatală (meningite, encefalite și abces cerebral) sunt asociate cu SI. În cazuri rare, chiar și neoplasmale cerebrale (benigne sau maligne) au fost raportate ca fiind cauza spasmelor epileptice.

În ceea ce privește bolile metabolice sau endocrine, de obicei aceste boli sunt deja cunoscute înainte ca spasmul epileptic să apară. Printre etiologiile metabolice se numără hipoglicemia, fenilcetonuria, acidurii organice, aminoacidurii, deficiențe enzimatic precum dependența de piridoxină sau tulburările mitocondriale [7]. De asemenea, tulburările congenitale de deficit de glicozilare (CDG) pot fi asociate cu spasm epileptic și pot prezenta caracteristici particulare, cum ar fi absența hipsaritmiei și o combinație neobișnuită de spasm epileptic cu mioclonii [29].

În rândul grupului fără factori etiologici recunoscuți, aproximativ 5-6 % dintre pacienți au o „etiologie idiopatică”. Aceștia au o predispoziție genetică pură către epilepsie, care provoacă o disfuncție cerebrală funcțională care se manifestă într-o fereastră temporală scurtă [31, 34]. Această categorie de pacienți a fost recunoscută pentru prima dată de Vigevano și Dulac [5, 37] și ulterior susținută de rapoarte de caz privind apariția simultană a sindromului West idiopatic la frații din două familii [30], și apariția epilepsiei absenței în copilărie la doi pacienți cu SI anterior idiopatică [34]. Pacienții cu SI al căror etiologie este idiopatică se pot recupera complet, fără disfuncții reziduale.

Diagnosticul poate fi mai bine definit în copilărie, sugerând că

putem suspecta o etiologie idiopatică, însă sunt necesare cu siguranță studii suplimentare pentru a delimita mai bine caracteristicile clinice și neurofiziologice timpurii ale acestor pacienți.

Cercetătorii europeni au subliniat necesitatea de a identifica etiologia subiacentă la fiecare pacient cu SI, deoarece manifestarea epileptică în sine „nu este altceva decât o boală”. Autorii întăresc ideea că „spasmele epileptice sunt manifestarea unei căi comune finale a diferitelor boli într-o anumită gamă de vârstă și exprimă o hiperexcitabilitate tranzitorie (deși, în cele din urmă, prelungită) a creierului”. Dacă considerăm SI un fenomen tranzitoriu al diferitelor boli și identificăm etiologia subiacentă, vom „trata boala în sine și nu doar un fenomen tranzitoriu”[6].

### **Manifestări clinice**

- Manifestările ictale. Spasmele încep cu o contracție bruscă, rapidă, tonică a trunchiului și membrelor cu o ulterioară relaxare a musculaturii, aceste mișcări se intensifică treptat 0,5-2 secunde. Conracțiile durează 5-10 secunde. Intensitatea spasmelor poate varia de la o înclinare subtilă a capului până la contracții puternice a corpului. Spasmele infantile apar de obicei în grupuri, sunt deseori compuse din câteva 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 în flexie, în extensie sau un amestec de flexie și extensie [7].
- Spasmele „în flexie” constau în contracții scurte ale mușchilor flexori ai gâtului, trunchiului și membrelor, rezultând o smucitură scurtă. Ele pot semăna cu o mișcare de auto-îmbrățișare și sunt adesea asociate cu plâns. Aceste atacuri clusteriene apar pe tot parcursul zilei, și pot dura de la 1 minut până la 10-15 minute sau chiar mai mult la unii pacienți.
- Spasmele „în extensie” constau în contracții ale musculaturii extensoare, mișcările sunt bruște cu extinderea gâtului și a trunchiului și cu extinderea și abducția membrelor. Spasmele

extensorii și spasmele asimetrice sau unilaterale sunt adesea asociate cu cazuri simptomatice.

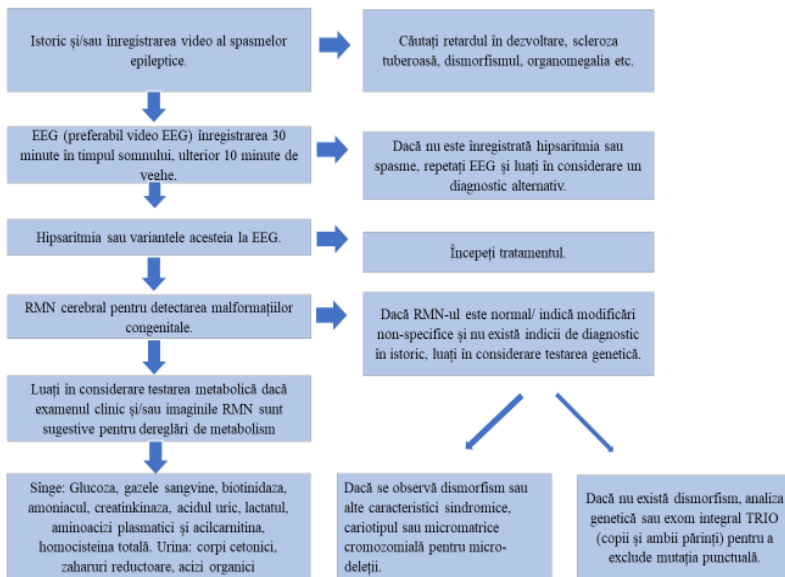
- Spasmele mixte sunt tipul cel mai frecvent. Constau din flexia gâtului și a brațelor și extensia picioarelor sau flexia picioarelor și extensia brațelor. Frecvența celor 3 tipuri de spasme este: 42-50 % spasmele mixte, 34-42 % spasmele flexorii și 19-23 % spasmele extensorii.
- Manifestările interictale. Stagnarea sau retardul în dezvoltare psihomotorie este însoțit de apariția spasmelor în 70-95 % dintre pacienți [7, 13].

Examenul clinic poate fi important pentru a ajuta identificarea etiologiilor specifice, care pot avea o combinație de simptome sistemice și neurologice (ex. Diagnosticul de scleroză tuberoasă). De menționat faptul că la pacienții cu spasmele infantile, deseori examenul fizic este normal și nu prezintă particularități patognomonice la pacienții cu spasme infantile.

Pacienții pot prezenta retard în dezvoltare de la moderat până la sever, însă aceasta este o constatare nespecifică care mai mult reflectă o leziune cerebrală subiacentă decât un sindrom epileptic specific. Totodată, dacă sunt observate anumite anomalii la examenul fizic general (ex. Adenom sebaceum, macule de frunze de frasin), pot fi sugerate etiologii specifice.

**Diagnostic.** Sistematizarea pașilor necesari unui clinician în stabilirea diagnosticului de SW este reprezentată în algoritmul de conduită (*Fig. 1*).

Suspiciunea clinică rămâne piatra de temelie a diagnosticului spasmelor epileptice. O evaluare corectă include anamneza amănunțită, examinarea clinică și EEG care sunt importante pentru diagnosticul spasmelor infantile. Din motiv că etiologia este cel mai important predictor al rezultatului, trebuie depuse eforturi pentru a stabili etiologia de bază, deoarece acestea influențează direct tratamentul și pronosticul. (ex.: copiii cu complex de scleroză tuberoasă au mai multe șanse de a răspunde la VGB, în timp ce majoritatea pacienților cu etiologia neidentificată pot răspunde mai bine la steroizi)



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

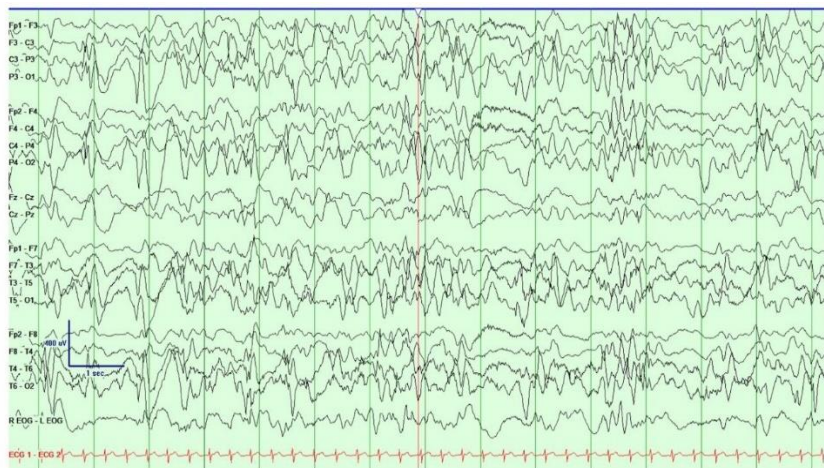
**EEG-ul ictal** (în timpul episoadelor) al spasmelor epileptice în zilele noastre sugerează în mare parte prezența unor unde lente de mare amplitudine [10], care sunt de obicei difuze. Aceste unde lente difuze pot prezenta o predominanță asupra unei emisfere, în funcție de echilibrul funcțional dintre cele două părți ale creierului. De asemenea, s-a descris și o activitate beta scurtă, care este asemănătoare cu fusurile de somn [10], rapidă [26] sau ritmică foarte rapidă [15], ca fiind corespondentul EEG al spasmelor epileptice. Aceste activități beta sunt asociate variabil cu unde lente de mare amplitudine. Activitatea rapidă porcede de obicei unde lente și apoi se suprapune asupra acestora, cel puțin în partea sa ascendentă. Activitatea rapidă poate fi focală sau difuză, independent de etiologie. Activitatea rapidă focală înregistrată în cadrul EEG-ului sugerează prezența unei leziuni epileptogene subiacente și displazie corticală focală. În cea mai mare parte a rapoartelor publicate în a doua jumătate a secolului trecut, începând cu lucrarea semnificativă de Kellaway et al. (1979), descriu corespondentul EEG al spasmelor epileptice ca varia-

bil, caracterizat de mai mult de zece modele ictale diferite (unde lente de mare amplitudine, unde ascuțite, atenuare a voltajului etc.). Când se analizează doar spasmele epileptice motorii, aceiași autori au constatat în mare parte unde lente tranzitorii, generalizate, de mare amplitudine. Lipsa înregistrărilor simultane ictale clinice, polimiografice și EEG ale spasmelor epileptice a dus la mai multe interpretări diferite. Este dificil să se coreleze EEG-ul cu fenomenele clinice asociate dacă nu se înregistrează simultan spasmele epileptice cu ajutorul electromiografiei. „Chiar dacă activitățile beta apar simultan cu unde lente difuze de mare amplitudine, nu se exclude posibilitatea ca activitățile rapide de voltaj scăzut să aibă un rol în declanșarea spasmelor epileptice”. Spasmele epileptice pot fi asociate cu o criză parțială într-un singur eveniment ictal [26]. În ceea ce privește asocierea temporală a celor două fenomene, au fost descrise diferite modele de crize: crize parțiale urmate de spasme epileptice sau apărând în timpul unui cluster de spasme epileptice fără a întrerupe clusterul. Această asociere a crizelor parțiale și a spasmelor epileptice ca un singur eveniment ictal poate fi legată de diferite etiologii și nu ar trebui considerată distinctivă pentru malformațiile corticale sau leziunile cerebrale grave.

### **EEG interictal**

Când spasmele epileptice apar în primul an de viață, ele sunt de obicei asociate cu hipsaritmie la EEG. Hipsaritmia la EEG reprezintă o activitate cerebrală haotică, caracterizată prin activitate asincronă, aritmică, cu unde lente de înaltă tensiune variabilă, intercalate cu vârfuri multifocale. Hipsaritmia este cel mai frecvent model EEG asociat cu spasmele epileptice în primul an de viață. La această vârstă, spasmele epileptice, hipsaritmia și regresia sau stagnarea dezvoltării reprezintă cele trei elemente care caracterizează sindromul SI și sindromul West. Caracteristica principală a hipsaritmiei este prezența unei activități lente de foarte mare tensiune, care apare difuz sau cu o predominanță unilaterală, asociată variabil cu vârfuri difuze sau multifocale. Hipsaritmia este de obicei un model observat în starea de veghe.

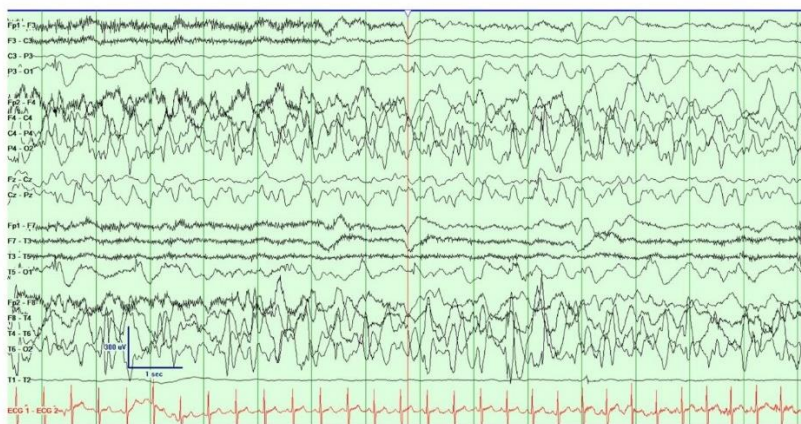
În timpul somnului NREM, anomaliile EEG se manifestă sub forma unor descărcări difuze regulate de tip vârf-undă, cu o durată de 1-3sec.,



**Fig 1. EEG clasic, se determină unde de înaltă amplitudine, pe un fundal haotic, cu vârfuri multifocale.**

care alternează cu o activitate mai redusă în frecvența theta-beta, delimitând un model paroxistic alternant tipic. În unele cazuri, poate fi observat un model de atenuare multifocală aleatorie, în special în cazurile simptomatice. În timpul somnului REM, modelul EEG este foarte asemănător cu ceea ce se observă în starea de veghe. Au fost descrise multe variante ale modelului de hipsaritmie. Hipsaritmia asimetrică este observată într-o singură emisferă, cu un tip de hipsaritmie observat în mare parte pe o singură emisferă sau complet lateralizată [38]. Hipsaritmia poate prezenta o predominantă a activității lente focale [27] sau poate avea vârfuri focale persistente, în special în timpul somnului REM. Toate aceste variante sugerează o etiologie simptomatică. Cu toate acestea, în multe cazuri, anomaliile epileptiforme focale prezintă o predominantă în regiunea posterioară, indiferent de regiunea leziunii subiacente [24], chiar și în cazurile idiopatice. Mai mult decât vârfurile focale din EEG-ul interictal, localizarea vârfurilor în intervalul EEG inter-spasme s-a dovedit a coincide cu leziunea corticală focală subiacentă, așa cum a fost evidențiată de imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), sau cu focarul crizelor parțiale asociate [24]. Unii autori se întrebă dacă hipsaritmia este un model interictal sau ictal [16]. Tulburarea severă

activității cerebrale, așa cum este evidențiată de EEG, interferează cu comportamentul și cogniția într-atât încât sindromul West a fost inclus în clasificarea ILAE sub categoria encefalopatiilor epileptice. Prin urmare, encefalopatiile epileptice sunt condiții în care activitatea epileptică în sine contribuie la deteriorări cognitive și comportamentale grave, care depășesc ceea ce s-ar putea aștepta din patologia subiacentă în sine [33]. Definirea hipsaritmiei ca un model ictal este într-un fel simplistă, deoarece hipsaritmia reprezintă o disfuncție cronică și profundă mai mare decât o convulsie sau un status epilepticus.



**Fig. 2. Model de hipsaritmie modificată. Activitatea haotică de înaltă tensiune cu vârfuri multifocale, care se determină doar pe partea stângă.**

### **Spasmele epileptice fără hipsaritmie în EEG**

Mai multe studii au raportat sugari cu cluster-uri de spasme epileptice fără hipsaritmie în EEG, nici la debut, nici pe parcursul evoluției clinice a afecțiunii [23]. Etiologia a fost în mare parte necunoscută și mai variată decât sindromul clasic West, cu vârste cuprinse între 2 și 82 de luni [23]. Chiar și în această grupă de pacienți, răspunsul la medicamentele antiepileptice obișnuite a fost slab, în timp ce ACTH a dat cele mai bune rezultate.

### **Neuroimagistica metabolică și funcțională.**

Una dintre cele mai importante evoluții în managementul și prognoza pacienților cu Sindromul West și Spasmele Infantile în decursul

decadelor trecute a fost progresul rapid în neuroimagistică, cum ar fi rezonanța magnetică (RMN), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT). Bazat pe rezultatele acestor tehnici de neuroimagistică, recunoaștem acum că malformațiile dezvoltării corticale, chiar dacă nu sunt vizibile imediat în imaginile RMN, reprezintă etiologia cea mai comună subiacentă a spasmelor epileptice criptogenice (în terminologia actuală, de etiologie necunoscută) [4]. Într-adevăr, neuroimagistica este în mare măsură responsabilă pentru noi abordări de tratament cum ar fi rezecția corticală focală în cazul Spasmelor Infantile intractabile.

### ***Testarea metabolică***

Evaluarea metabolică trebuie luată în considerare atunci când:

- Nu se poate identifica nici o etiologie specifică în cadrul examinărilor și RMN.
- Indicii clinici privind prezența etologiei metabolice subiacente, care include tulburarea mișcărilor, retard în creștere, sau patologii sistemice.
- Nu este răspuns la tratamentul convențional.

*Investigații de prima linie:*

- ✓ Sânge: glucoză, gaze sanguine, biotinidază, glutamatoxaloacetat transaminază serică, amoniac seric, creatinkinaza, acid uric, lactat, aminoacizi din plasmă, acilcarnitina, homocisteina totală.
- ✓ Urina: corpi cetonic, zahăr reductor, acizi organici.

*Investigații de linia a 2-a:* în funcție de rezultatele testelor de prima linie și indicii clinico-radiologici.

- ✓ Sânge: enzime lizozomale, acizi grași cu lanț foarte lung;
- ✓ Urina: oligozaharide;
- ✓ LCR: glicină, lactat/piruvat, neuro-transmițători. [13,17]

### ***Testarea genetică***

- Testarea genetică se ia în considerație dacă antecedentele, examenul clinic sau RMN sugerează o etiologie genetică necunoscută sau cunoscută.

Testarea genetică trebuie luată în considerare la copiii cu dismorfism. [5,13, 17]



### *Diagnosticul diferențial al WS*

Diagnostic diferențial	Catacteristici în favoarea diagnosticului	Caracteristici specifice
Sindromul West	Crize de tip cluster în timpul trezirii Retard în dezvoltare	Spasme epileptice
Epilepsia mioclonică infantilă severă	Vârsta mai mică de 2 luni Crize clusteriene	Tresăriri mioclonice
Sindroame epileptice infantile cu debut precoce	Vârsta mai mică de 2 luni Crize de tip cluster	Spasme tonice

### **Tratament**

Conform afirmației lui H.Holthausen (2016): „Spasmele infantile și mai ales hirsaritmia la EEG sunt o afecțiune urgentă în neurologie”. Există un număr mare de publicații în literatura mondială, indicând fără echivoc că rezultatul dezvoltării cognitive a copiilor cu SW depinde în mod direct de durata perioadei de existență a spasmelor și a hirsaritmiei pe EEG. O data ce diagnosticul de SW este stabilit, tratamentul adecvat trebuie inițiat în 24 de ore de la diagnosticare.

Scopul tratamentului SW este oprirea cât mai rapidă a spasmelor și normalizarea EEG în cazurile criptogene, sau cel puțin dispariția hirsaritmiei în cazurile simptomatice. Reducerea numărului de spasme epileptice, fără ameliorarea lor completă, nu oferă nimic copilului în ceea ce privește îmbunătățirea dezvoltării mentale, astfel încât scopul terapiei este definit ca „totul sau nimic” [13].

**Terapia hormonală** cu siguranță este recomandată pacienților cu SW, celor care nu au contraindicații pentru utilizarea acestora. (*Clasa B, Nivelul I*).

În ciuda nivelului de dovezi ridicat privind eficacitatea terapiei hormonale, protocoalele de tratament recomandate diferă în ceea ce privește alegerea medicamentului. Cele mai utilizate fiind ACTH și corticosteroizii (prednizolon, metilprednizolon, dexametazon și hidro-cortizona). Se crede că durata optimă a terapiei hormonale variază de la 1 la 3 luni. Se crede că dacă cursul a fost de lungă durată, descreșterea dozei ar trebui să dureze câteva săptămâni [9, 10, 14].

<b>Preparatul antiepileptic</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Doza</b>
<b>ACTH</b> <i>Clasa B, Nivelul I</i>	<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 timp de 2-4 săptămâni. Dacă accesele continuă pe doze maxime, se recomandă de introdus acidul valproic sau nitrazepam. În cazul în care accesele reapar după scăderea dozei sau după stoparea ACTH, preparatul se reintroduce în doza efectivă. Dacă spasmеle sunt controlabile ACTH se continuă nu mai puțin de o lună.
<b>Metilprednisolon</b> <i>Clasa B, Nivelul I</i>	<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>Prednisolon</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i>	40-60 mg/zi, 14 zile
<b>Dexametazon</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<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>Clasa A, Nivelul II</i>	<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

Vigabatrin este recomandat pacienților cu SW în absența efectului terapiei hormonale în decurs de 2 săptămâni, în absența posibilității administrării terapiei hormonale, precum și pacienților cu *scleroza tuberoasă*.

<b>Preparatul antiepileptic</b>	<b>Mod de administrare</b>	<b>Doza</b>
<b>Vigabatrin</b> <i>Clasa B, Nivelul I</i>	<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.
--	--	--

Piridoxina este recomandată copiilor cu SW și suspecție la defect metabolic. Se efectuează un test cu Piridoxină (1-5 zile). Dacă accesese sunt repetate, dar scurte, atunci se administrează 30 mg/kg/zi, per os. Efectul apare în decurs de 3-7 zile. Dacă atacurile sunt severe (status), atunci se administrează 20-100 mg/kg/zi, intravenos. Dacă există efect pozitiv este necesar un examen molecular genetic, iar alte anticonvulsivante pot fi întrerupte.

Preparatul antiepileptic	Mod de administrare	Doza
<b>Piridoxin</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i> <i>i/v</i>	30mg/kg/zi 20-100 mg/kg

### Preparate de linia a II-a

Aceste preparate sunt recomandate acelor pacienți cu SW care nu răspund la terapia hormonală sau vigabatrin, sau atunci când acestea nu pot fi administrate. [9, 13, 14]

Preparatul antiepileptic	Mod de administrare	Doza
<b>Acid valproic</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i>	Doza de inițiere 15-20 mg/kg/zi Doza de întreținere 30-80 mg/kg Creșterea dozei se face cu 5-10mg/zi
<b>Topiramet</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i>	Doza de inițiere 1-3 mg/kg/zi Doza de întreținere 5-9 mg/kg/zi Creșterea dozei se face 1-3mg/kg săptămânal sau 1-3mg/kg la 2 săptămâni
<b>Levetiracetam</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i>	Doza medie zilnică 30-40 mg/kg. Doza maximă 60 mg/kg.
<b>Zonisamid</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i>	<i>Per os</i>	Doza medie zilnică 3-10mg/kg/zi
<b>Benzodiazepine</b> <i>Clasa C, Nivelul I</i> • <b>Clonazepam</b>	<i>Per os</i>	

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

**Notă:** Imunoglobulinele pot fi recomandate copiilor cu SW în absența efectului la oricare alt preparat anticonvulsiv. Luând în considerație costul ridicat și lipsa indicațiilor directe pentru introducerea imunoglobulinei, pentru a lua decizia de tratament este necesar consiliul medical.

### **Dietoterapia**

Dieta ketogenă (DK) este o dietă care și-a găsit utilitatea în tratamentul SW. Această dietă este bogată în grăsimi, cu conținut scăzut de carbohidrați, și conținut limitat de proteine. Administrarea DK la sugari necesită spitalizare, monitorizare și disponibilitatea unui dietician calificat, deoarece dieta trebuie ajustată cu atenție pentru a obține reducerea convulsiilor și pentru a furniza calorii și proteine pentru creștere. Acest lucru poate fi dificil de realizat într-un cadru de resurse reduse. Totodată, există formula ketogenă, care facilitează administrarea DK pentru sugari, însă este greu disponibilă în Republica Moldova și este costisitoare.

Dieta Atkins modificată, care are o versiune mai simplă și mai ușor de administrat, deasemenea s-a dovedit a fi eficientă și bine tolerată la copiii cu spasme infantile.

Declarația de consens pentru dietoterapia în SW.

- Terapie dietetică trebuie luată în considerare la copiii cu SW după eșecul terapiei hormonale și/sau vigabatrinei sau alt preparat anticonvulsiv, cu condiția existenței unui centru care poate să ofere această terapie.
- DK este preferabilă, însă în condiții mai dificile se poate administra dieta Atkins modificată.
- Condițiile pentru inițierea dietei includ educația/motivarea familiei și disponibilitatea unui dietician calificat.

- Pentru copiii cu vârsta <18 luni, se recomandă spitalizarea copilului.
- Dietoterapia trebuie să dureze cel puțin 3 luni înainte de a fi considerată ineficientă.
- Dacă este eficientă în controlul spasmelor, dieta trebuie continuată pe perioada de cel puțin 2 ani [13].

### **Tratament chirurgical.**

Tratamentul chirurgical poate avea eficacitate la sugarii cu spasme epileptice farmacorezistente, cu leziune cerebrală focală. Însă sunt date pentru un răspuns terapeutic bun la tratamentul anticonvulsiv la copii cu spasme infantile, hipersaritmie în corelație cu leziune cerebrală focală. Decizia pentru tratamentul chirurgical poate fi luată doar în cazul farmaco-rezistenței, inclusiv și ACTH.

Varietatea intervențiilor chirurgicale raportate includ: hemisferectomia totală, hemisferectomia subtotală, rezecția multilobară, lobectomia și tuberectomia [3, 4, 13].

**Prognosticul** Sindromului West este foarte variabil, variind de la recuperare completă fără disfuncții neurologice reziduale până la epilepsie rezistentă la tratament asociată cu întârziere severă în dezvoltare [38]. În general, prognosticul este slab, doar între 15 % și 25 % dintre persoane prezentând în evoluție o dezvoltare normală [31].

Cel mai important factor care afectează prognosticul este etiologia. În general, cazurile simptomatice au rezultate mai proaste decât cazurile criptogenice și abnormalitățile structurale, inclusiv scleroza tuberoasă, sindromul Down, malformațiile corticale, encefalopatia hipoxică-iscemică și infecțiile sistemului nervos central [31].

Sindromul West de cauză necunoscută include cazurile anterior denumite fie criptogene, fie idiopatice. Cazurile așa-numite "idiopatice" au cel mai bun rezultat în ceea ce privește crizele și dezvoltarea cognitivă. O metaanaliză a Sindromului West a sugerat că 54 % din subgrupul criptogenic al Sindromului West a avut rezultate favorabile în ceea ce privește dezvoltarea neurologică [38].

Printre pacienții cu cauză necunoscută, prognosticul slab și apariția ulterioară a convulsiilor sunt comune. Dezvoltarea normală anterioară

Sindromului West și răspunsul la terapia de primă linie sunt predictorii unor rezultate mai favorabile, la fel ca și inițierea tratamentului în decurs de o lună de la debutul Sindromului West. În schimb, factorii predictorii ai unui rezultat mai prost includ vârsta mai mică la debutul Sindromului West, convulsii anterioare Sindromului West și Sindromul West refractar.

### **Bibliografie**

1. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. In: *Epilepsy Res.* 2015; 111:54-60.
2. Knupp KG. Hormonal therapy with vigabatrin is superior to hormonal therapy alone in infantile spasms. In: *J Pediatr.* 2017; 184:235-238. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.02.051.
3. Arya R., Anand V., Garg S.K., Michael B.D. Clobazam monotherapy for partial-onset or generalized-onset seizures. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
4. Chipaux M., Dorfmueller G., Fohlen M., Dorison N., Metten M.A., Delalande O, Ferrand-Sorbets S., Taussig D. Refractory spasms of focal onset-A potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation. In: *Seizure.* 2017; 31;51:163-170.
5. Chugani. T., Ilyas M., Kumar A., Juhász C., Kupsy W.J., Sood S., Asano E. Surgical Treatment for Refractory Epileptic Spasms: The Detroit Ser. In: *Epilepsia.* 2015; 56(12): 1941-1949.
6. Dulac O., Plouin P., Jambacue I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. In: *Epilepsia.* 1993; 34: 747-756.
7. Dulac O., Bast T., Dall Bernardina B., Gaily E., Neville B. Infantile spasms: toward a selective diagnostic and therapeutic approach. In: *Epilepsia.* 2010; 51: 2218-2219.
8. El Sabbagh S., Lebre AS., Bahi-Buisso N, et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. In: *Epilepsia.* 2010; 5: 1225-1235.
9. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE task force on classification and terminology. In: *Epilepsia.* 2001; 42: 769-803.
10. Fisher RS1, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia.* 2014; 55(4):475-482.
11. Fusco L. Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. In: *Epilepsia.* 1993; 34: 671 – 678.
12. Germain B., Maria B.L. Epileptic Encephalopathies: Clinical Aspects, Molecular Features and Pathogenesis, Therapeutic Targets and Translational Opportunities, and Future Research Directions. In: *Journal of Child Neurology.* 2018; 33(1):7-40.
13. Greco, Ferrera G., StrianoP., Verrotti A. Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome. In: *J Epilepsy Res.* 2018; 139: 92-101.

14. Gul Mert G., Herguner M.O., Incecik F., Altunbasak S., Sahan D., Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. In: *Int J Neurosci.* 2017; 127(11):1012-1018.
15. Kelaway P., Hrachovy R.A, Frost JD, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. In: *Ann Neurol.* 1979; 6: 214-218.
16. Kobayashi K., Oka M., Aklyama T., et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. In: *J Epilepsia.* 2004; 45: 488-496.
17. Lux AL. Is hypsarrhythmia a form of non-convulsive status epilepticus in infants? In: *Acta Neurol Scand.* 2007; 186: 37-44.
18. Lux AL, Edwards SW., Hacock E., et al. United Kingdom infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days. A multicenter, randomized controlled trial. In: *J Lancet.* 2004; 364: 1773-1778.
19. Matricardi S., Darra F., Spatice A., et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). In: *Acta Neurol Scand.* 2018; 137: 575-581.
20. Mei D. Marini, C. Novara f; et al. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with onset epileptic encephalopathy. In: *J Epilepsia.* 2010; 51: 647-656.
21. Michaud JL, Lachance M., Hamdan F.F., et al. The genetic landscape of infantile spasms. In: *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 4846-4858.
22. Nelson G.R. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr.* 2015; 4(4):260-270.
23. O'Callaghan F.J., Edwards S.W., Alber F.D., et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017 ;16(1):33-42.
24. Oguni H., Funatsuka M., Sasaki K., et al. Effect of ACTH therapy for epileptic spasms without hypsarrhythmia. In: *J Epilepsia.* 2005; 46:709-715
25. Oka M., Kobayashi K., Aklyama T., Ogino T., Oka E. A study of spikedensity on EEG in West syndrome. In: *Brain Dev.* 2004; 26:105-112.
26. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, el. al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. In: *J Epilepsia.* 2010; 51: 2168-2174.
27. Pachatz C., Fusco L., Vigevano F. Epileptic spasms and partial seizures as a single ictal event. In: *J Epilepsia.* 2003; 44:693-700.
28. Parmeggianni A., Plouin P., Dulac O. Quantification of diffuse and focal delta activity in hypsarrhythmia. In: *Brain Dev.* 1990; 12:310-315.
29. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Management of infantile spasms. In: *Transl Pediatr.* 2015; 4(4):260-70. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
30. Perreira AG., Bahi-Buisson N., Barnerias C., et al. Epileptic spasms in congenital disorders of glycosylation. In: *Epileptic Dizord.* 2017; 19: 15-23.

31. Reiter E, Jalin C., Dulac O., Chiron C. Enregistrement ambulatoire de l'EEG pendant 24 heures dans les spasmes infantiles épileptiques. In: *Rev EEG Neurophysiol Clin.* 1987; 17: 309-318.
32. Riikonen RS. Favorable prognostic factors with infantile spasms. In: *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14: 13-18.
33. Rudzinski L.A., Vélez-Ruiz N.J., Gedzelman E.R., Mauricio E.A., Shih J.J., Karakis I. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. In: *J Investig Med.* 2016; 64(6):1087-101.
34. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *J Epilepsia.* 2017; 58(4):512-521.
35. Specchio N, Trivisano M., Vigeveno F. Fusco L. Idiopathic West syndrome followed by childhood absence epilepsy. In: *J Seizure.* 2010; 19: 383-393.
36. Song J.M., Hahn J., Kim S.H., Chang M.J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. In: *Clin Neuropharmacol.* 2017; 40(2):63-84.
37. Tibussek D., Klepper J., Korinthenberg R. et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. In: *Neuropediatrics.* 2016; 47(3):139-50.
38. Vigeveno F., Fusco L., Cusmai R., Claps D., Ricci S., Milani L. The idiopathic form of West syndrome. In: *J Epilepsia.* 1993; 34: 743-746.
39. Widjaja E., Go C., McCoy B., Snead O.C. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. In: *J Epilepsy Res.* 2015; 109:155-62. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.11.012.
40. Wilmshurst J. M., Gaillard W. D., Vinayan K .P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. In: *J Epilepsia.* 2015; 56(8):1185-97.
41. Wirrell E.C., Shellhaas R.A, Joshi C., Keator C., Kumar S., Wendy G. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium, Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). In: *J Epilepsia.* 2015, 56(4):617-625.
42. Xue J., Qian P., Li H., Yang H., Liu X., Zhang Y., Yang Z. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. In: *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(1):220-226.
43. Гузева В.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии. В кн. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 1. Москва: ООО «МК»; 2014; стр. 316-317
44. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>
45. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>
46. [http://www.ilae.org/SiteSearch/SearchResults\\_Google.cfm?searchbox=spasm](http://www.ilae.org/SiteSearch/SearchResults_Google.cfm?searchbox=spasm)
47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655587/>



## 6. SINDROMUL DRAVET

(Constantin Olga, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana)

**Introducere.** Sindromul Dravet descris anterior, în anul 1978 de către Charlotte Dravet sub numele de epilepsie mioclonică severă în perioada infantilă (severe myoclonic epilepsy in infancy – SMEI). Ulterior, a fost propus numele de „sindrom Dravet (SD)” (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) [1, 2]. În cea mai recentă clasificare a epilepsiilor și sindroamelor epileptice a ILAE (2017), SD este inclus în epilepsiile generalizate de etiologie genetică cu debut infantil și Encefalopatiilor Epileptice și de Dezvoltare (EED). Clasificarea ILAE a epilepsiilor și sindroamelor epileptice din 2020, menține (chiar dacă modificat) termenul de encefalopatii epileptice și de dezvoltare, sindroame epileptice în care „*activitatea epileptiformă interferează cu dezvoltarea copilului, rezultând adesea regres cognitiv și uneori, asociază consecințe psihiatrice și comportamentale*” [2,3].

**Definiție.** *Sindromul Dravet* (SD) reprezintă o encefalopatie epileptică și de dezvoltare 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. [4]

**Epidemiologie.** SD în prezent descrie o incidență de 1:20000 până la 1:40000 populație. A fost raportat faptul că SD este responsabil pentru 1.4 % din toate epilepsiile la copiii cu vârsta sub 15 ani, într-un studiu realizat în Navara, Spania în 2007. Este apreciat un raport M : F de 1.27 până la 1.0 cu o ușoară prevalență la băieți. Rata incidenței SD printre pacienții cu accese convulsive febrile/afebrile din primul an de viață sau până la trei ani este estimată la 3 %-7 % [5,6].

**Etologie.** Mutația în gena SCN1A care codifică canalele de sodiu, situat pe cromozomul 2q24 are un rol dominant în patogeneza sindromului, asociind peste 100 de mutații diferite. Majoritatea acestor mutații sunt *de novo* [7].

**Manifestările clinice.** Apariția acceselor convulsive primare în primul an de viață la un sugar somatic sănătos este o parte din definiția

actuală a SD. O apariție a acceselor mai tardivă ar pune la îndoială confirmarea SD. Toate studiile din literatura de specialitate descriu un debut între 5 și 8 luni de viață [6, 7].

Pentru a descrie tipul acceselor convulsive o să folosim cea mai nouă terminologie. Primul acces convulsiv este de obicei clonic focal sau generalizat, determinat de un puseu febril, des asociat cu o reacție febrilă postvaccinală sau unui episod infecțios, dar frecvent acesta este 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 câteva zile sau chiar săptămâni [8,9].

Primul acces convulsiv frecvent este considerat ca fiind convulsia febrilă (CF), și terapia anticonvulsivă nu este inițiată conform protocolului clinic național și a ultimelor date descrise în ILAE.

**Status Neurologic:** La debutul acceselor convulsive, de regulă dezvoltarea neurologică nu relevă schimbări patologice. Totuși, *hipotonia* este considerată cea mai precoce manifestare care poate fi apreciată până la vârsta de 1 an. *Ataxia* se determină frecvent la vârsta de (12-18 luni), inițial copilul prezintă doar o întârziere la mers, ulterior este asociat mersul dezechilibrat cu baza extinsă și mișcări necoordonate. Totuși aceasta se accentuează după apariția acceselor convulsive, sau în momentul agravării acestora, inclusiv SE [10]. *Manifestările piramidale* sunt asociate în SD cu o incidență de 50-80 % cazuri și constau în reflexe tendinoase profunde crescute, proeminente la nivelul membrelor inferioare și Babinski pozitiv. Acești copii des au mers în vârful degetelor. Manifestările piramidale tind să se accentueze în perioada acceselor convulsive. *Manifestările neuropatiei autonome* includ: extremități frecvent reci, hiperemia sau cianoza acestora, transpirație redusă, episoade cu accese de tahicardie/bradicardie inexplicabilă [11].

### **Accesele convulsive în SD:**

#### **1. Accese generalizate cu debut motor, clonice sau tonico-clonice.**

Accesele convulsive sunt cel mai adesea cu debut pe un hemicorp și

progresie bilaterală; adesea există un debut focal scurt sau sunt crize „instabile de la un hemisfer la hemisferul contralateral” [12]. La vârsta mai mică domină crizele clonice unilaterale care au tendința de a evolua spre SE. La vârstă mai mare, crizele sunt de durată mai scurtă, cu semiologie motorie unilaterală (clonică sau tonico-clonică) dar asociate cu modificări de tonus muscular pe hemicorpul contralateral și adesea cu hemipareză post-ictală tranzitorie. Crizele clonice unilaterale pot să apară pe același hemicorp sau alternant – aspect cheie pentru diagnosticul de SD;

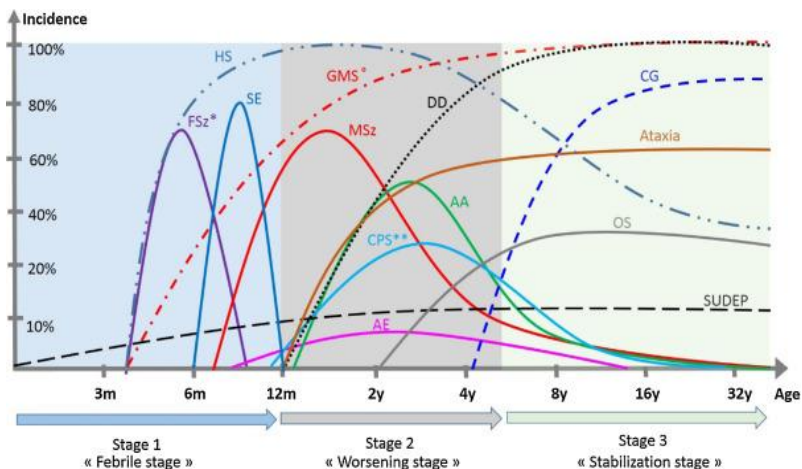
**2. Crize mioclonice** – apar după vârsta de 1 an, până la vârsta de 5 ani (vârsta medie 1,5 ani), sunt bilaterale, uneori abia sesizabile. Se pot asocia cu o fază atonă „head nodding”. Crizele mioclonice pot să apară izolate sau grupate în bufe-uri scurte de 1 – 3 secunde. La unii copii apar brusc și precedă un acces convulsiv generalizat (minute sau ore) [16]. La copii cu SD crizele mioclonice sunt favorizate de stimularea luminoasă intermitentă (variația în intensitate a luminii, închiderea ochilor). Rareori poate să apară SE mioclonic cu durată de peste 24 de ore;

**3. Absențele atipice și statusul convulsiv** – debutează la vârsta de 4 luni până la 6 ani asociate crizelor mioclonice. Debutul poate fi și mai târziu, în copilărie, până la vârsta de 12 ani. Crizele au durată de 3-10 secunde și sunt caracterizate prin alterarea conștienței; sunt izolate sau asociate de mioclonii. SE este o manifestare caracteristică a SD, apare la 30-40 % dintre pacienți și poate dura mai multe ore, chiar zile.

**4. Crize focale sau crize focale cu propagare bilaterală** – apar într-un procent de până la 78.6 % dintre pacienți. Debutul crizelor focale este între 4 luni și 4 ani; sunt crize focale cu debut motor (crize tonice versive sau crize focale clonice limitate la un membru sau o parte a feței, automatisme, mioclonii palpebrale sau mioclonii ale membrelor) sau au o semiologie mai complexă, incluzând simptome vegetative (paloare, cianoză, tulburări respiratorii, hipersalivație, transpirații excesive) [13, 14];

**5. Crizele tonice** – nu sunt caracteristice pentru SD dar pot să apară, sunt asemănătoare crizelor tonice din sindromul Lennox-Gastaut, uneori pot asocia și mioclonii. De obicei sunt sporadice.

FSz-accese febrile; HS-hipersensibilitate la hipertermie; SE-Status convulsiv epileptic; GMS-convulsii motorii generalizate; MSz- convulsii



**Fig.1 Reprezentare schematică a manifestărilor clinice în SD și incidența în dependență de vârstă.**

mioclonice; AA-absențe atipice; CPS-convulsii parțiale complexe; OS-status obtundation; ae-encefalopatie acută; DD-întârziere în dezvoltare; CG-mers ghemuit; SUDEP-moarte subită neașteptată în epilepsie.

### **Diagnostic:**

#### **Criteriile de diagnostic în SD:**

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

1. Dezvoltarea cognitivă și motorie normală sau aproape normală înainte de debutul acceselor 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 antiepileptice de primă linie cu prezența acceselor convulsive continui după vârsta de 2 ani [16].

#### **Scorul clinic evaluat de medicul neurolog pediatru în SD:**

- ✓ Debut –  $\leq 7$  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.

Alte semne ale SD includ convulsii asociate cu prima febră, cel mai frecvent febra postvaccinală, băi fierbinți sau temperaturi calde; încetinirea dezvoltării, stagnarea sau regresia după primul an de viață, tulburări de comportament și întârzierea vorbirii [17].

**Investigații paraclinice (de laborator și imagistice):** SD nu are confirmări bichimice (markeri specifici) sau modificări imagistice tipice ce ar confirma dezvoltarea maladiei, însă uneori unele investigații precum hemoleucograma, examenul sumar al urinei, biochimia desfășurată, CT sau RMN pot fi informative pentru a exclude alte cauze ale epilepsiei.

**Testarea genetică:** recomandată pentru indentificarea mutațiilor la nivelul genelor SCN1A/SCN1B; SCN2A; PCDH19; GABRA1; STXBP1; CHD2; HCN1; KCNA2 și GABRG2 rămâne totuși *standardul de aur*, în stabilirea diagnosticului cert al SD.

**Investigații instrumentale:**

*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.

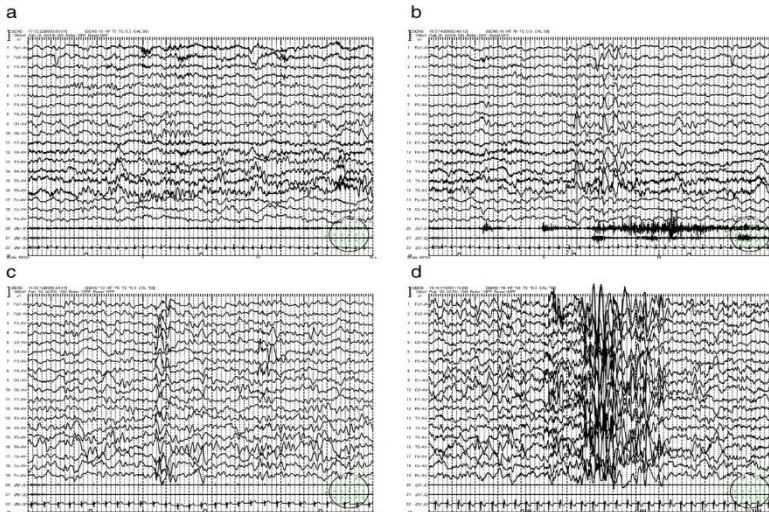
*Interictal:* 2-5 ani se observă descărcări generalizate de vârf și undă multifocale.

*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 [18, 20].



**Fig. 2.** EEG (băiețel 5 ani și 6 luni) Activitate epileptiformă cu multiple descărcări în stare de veghe și somn sub aspectul descărcărilor difuze complexe polivârfuri /vârfuri de unde lente ascuțite, până la 300 mcW, la fel și unde ascuțite focale și vârfuri bilaterale, des asincrone [16, 17, 18].



**Fig. 3.** Caz SD. EEG afișat activitatea de fundal la 6 luni (debutul acceselor convulsive). b. EEG afișat date interictale în stare de veghe 6 luni. c. EEG a afișat date interictale în timpul somnului la vârsta de 6 luni. d. EEG a afișat date interictale la vârsta de 13 luni. Electromiograma: pe ambii mușchi deltoizi.

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

### Diagnostic diferențial:

Nozologii	Debut	Tablou clinic	Etiologie	Prognostic	Tratament
Encefalopatia mioclonică în afecțiuni non-progresivă	Primele luni – 4/5 ani	SE mioclonic. EEG: Descărcări epileptiforme interictale suprapuse, predominant regiunile frontale. Amplitudinea variază între 2-3 Hz și 4-6 Hz.	Genetic	Favorabil (posibil sechele cognitiv/comportament)	VPA Benzodiazepine Levetira-cetam
Epilepsia sugarului cu crize focale migratorii	2 - 6 luni	Accese sporadice, focale, motorii, cu o diversă topografie, practic continui, asociată rapid stagnare severă în dezvoltare. EEG interictal relevă schimbări în activitatea theta cu schimbarea localizării.	Mutația în gena KCNT1, dar uneori și TBC1D24, SCN8A, SLC12A5, SCN2A, SCN1A.	Mortalitate ridicată	Farmacorezistent
Sindromul hemiconvulsii hemiplegie și epilepsie (HHE)	Până la 2 ani	SE convulsiv unilateral în context febril	Necunoscut	Sechele motorii	Farmacorezistent
Epilepsie genetică cu convulsii febrile plus (GEFS+)	6 luni – 6 ani	Accese convulsive de etiologie febrile/afebrile	Genetic	Autolimitante	Benzodiazepine
Mutație X-linkată protocadherin 19	6-36 luni	La <i>fetițe</i> cu tablou clinic similar SD însă fără mutația în gena SCN1A. Cele mai rele	mutația PCDH19 X-linkată.	Rezervat	Farmacorezistent (CS) Stiripentol Clobazam Ganaxolone Dieta ketogenă

		vante elemente în stabilirea diagnosticului sunt: predominanța acceselor focale în clustere, care tind spre remisie în perioada copilăriei, cu asocierea manifestărilor afective, rar fotosensibilitate.			
Epilepsia mioclonică a sugarului	(4 luni-3 ani)	Accese sporadice, frecv. grupate Mioclonii în timpul somnului și în stare de veghe; Lipsa crizelor mioclonico -atonice și absențe atipice. EEG: Traseu cu descărcări generalizate 3-4 Hz	Necunoscut	Favorabil	Acid valproic (VPA) Benzodiazepine Levetiracetam

Odată ce primele crize clonice din SD sunt adesea asociate cu febra totodată și posibilă stabilire a diagnosticului precoce de **Convulsii febrile (CF)**, 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 reapariție, chiar și pe fondalul medicației antiepileptice.

După 2 acces convulsive febrile (chiar și pe fon de subfebrile, T 37.5 °C) dintre care cel puțin una prolongată (> 5 minute) sau cu evoluție spre SE, la un copil aparent somatic sănătos este obligator de suspectat posibilitatea SD [19, 20].

### **Comorbidități și complicații asociate în SD:**

#### **Tulburări de spectrul autist (TSA) și tulburările comunicării:**

Multe studii din literatura de specialitate relatează asocierea:

- întârzierii neurodezvoltării;



- regresie psihomotorie;
- tulburări comportamentale;
- problemele limbajului și ale comunicării;
- tulburare cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD);
- anomalii ale integrării senzoriale.

### **Cardiovasculare:**

Au fost descrise diferite anomalii cardiovasculare la pacienții cu SD și familiile lor (aceste anomalii asociate se pot rezolva spontan în primul an de viață), incluzând:

- interval Q-T prelungit;
- tahicardie sau bradicardie;
- atrezia valvei tricuspide;
- valvă aortică bicuspidă;
- defect septal atrial;
- stenoză pulmonară.

### **Stomatologice:**

- Malocluzie (13 %);
- erupție dentară tardivă (20 %);
- bruxism (20 %);
- dinți malformați și infecții orale.

**Disautonomia:** Afectarea sistemului autonom este observată adesea la copiii cu SD, de exemplu:

- dilatarea pupilară (midriază);
- episoade de eritem;
- dificultățile golirii stomacului;
- dereglarea temperaturii corpului și transpirația.

### **Coordonarea, creșterea și nutriția:**

Este des întâlnită constipația la acești copii, dificultățile alimentației și condiții ortopedice, precum deformările plantei în pes valgus/pes planus. Acești copii frecvent asociază și:

- hipotonie/hipertonie;
- laxitatea articulațiilor;
- ataxie.

### **Infecțiile și tulburările imunologice:**

- infecțiile tractului respirator sunt raportate frecvent;
- gastrita și infecțiile tractului urinar;
- probleme imunologice (13 %).

**Tulburările somnului** sunt observate adesea la acești pacienți, incluzând:

- insomnia (20 %);
- trezirile premature (28 %);
- convulsiile nocturne (50 %);
- apneea în somn (52 %).

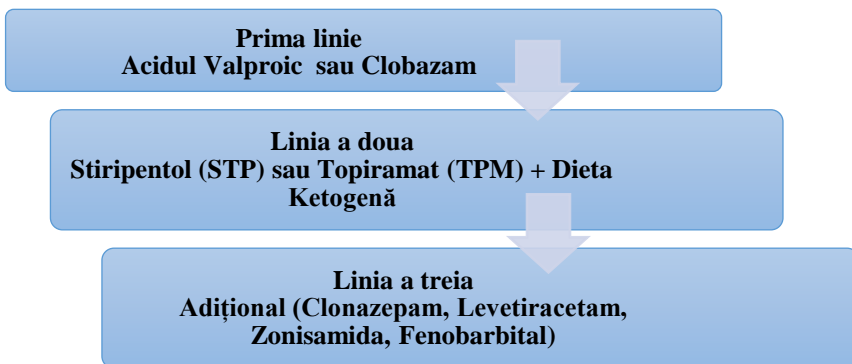
### **Managementul și algoritm de tratament în SD:**

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

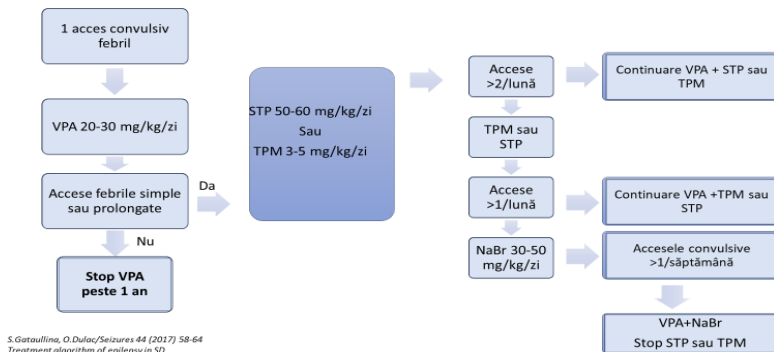
Și include:

- Tratamentul anticonvulsiv complex pe termen lung (*Fig.1 și Fig.2*);
- 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;
- Tratament chirurgical la necesitate (complicații ortopedice etc).

### **Tratament medicamentos:**



*Fig.1 MAE în SD după Consensusul Nord-American (2017).*



**Fig. 2. Algoritmul de tratament în SD după S. Gataullina, O. Dulac (2017).**

**Stiripentol (STP)** este unicul medicament aprobat de FDA și EMA pentru tratamentul SD. La fel a fost demonstrată eficacitatea sa prin studii largi randomizate în asociere cu VPA și CLB. Eficacitate în descreșterea frecvenței și durata accesului convulsiv și numărul episoadelor de SE. Interacțiunea dintre STP și CLB este constantă prin efectul inhibitor asupra citocromului P450 și este necesar de adaptat dozele pentru a fi evitate efectele adverse ale acestora. Stare de somnolență, lipsa poftei de mâncare și scădere ponderală sunt cele mai frecvente efecte adverse și dispar atunci când descreștem dozele co-meditației [19, 20].

Mai multe studii au fost efectuate pe **Topiramate (TPM)** care demonstrează un efect prompt asupra controlului acceselor convulsive focale. Titrare ușoară este bine tolerată, dar efectele adverse au fost raportate în aproximativ 15 % dintre pacienți, care constituie anorexia și pierderea ponderală, la fel și tulburări de comportament, emoționale și regresia vorbirii, risc de deshidratare și de apariție a calculului renali.

**Natrii Bromid (NaBr)** este considerat unul dintre cele mai eficiente medicamente pentru SD.

**Ethosuximide (ESM)** și **Piracetam (PIR)** au eficiență la pacienții cu multiple accese convulsive mioclonice.

**Phenobarbital (PhB)** nu este recomandat de administrat în perioada sugarului și copilului mic, în schimb este indicat la adolescenți și nu în combinație cu STP.

Terapia hormonală prin administrare de corticosteroizi (CS) la fel influențează pozitiv evoluția bolii atunci când sunt asociate multiple accese convulsive repetitive, mioclonice precum și SE.

Există studii recente cu referire la alte 2 preparate noi indicate în SD, **Cannabidiol și Fenfluramina**.

**Cannabidiolul** (2-16 mg/kg/zi, max 20 mg/kg/zi) +VPA și CLB , acesta este primul medicament derivat din cannabis cu aprobarea EMA. Acesta reduce semnificativ convulsiile ca adjuvant la terapiile antiepileptice standard la pacienții cu vârsta de  $\geq 2$  ani cu SD și este bine tolerat.

**Fenfluramina** (0.2-0.7 mg/kg/zi) este un medicament anticonvulsiv oral cu un nou mecanism de acțiune care constă în activitatea în sistemul serotoninergic cuplat cu efecte pozitive de modulare alosterică la receptorii 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> și 5-HT<sub>2C</sub> și sigma-1. Aprobabil inițial pentru utilizare în doze mari ca inhibitor al apetitului, ulterior a fost retras după ce a fost legat de boli cardiace valvulare și hipertensiune arterială pulmonară, înainte de a fi investigat pentru utilizare în doze mici ca MAE adjuvant la pacienții cu encefalopatii epileptice și de dezvoltare, inclusiv sindromul Dravet. În studiile clinice, tratamentul cu fenfluramină adjuvantă a redus semnificativ frecvența acceselor convulsive la pacienții cu SD care au fost susținuți timp de până la 3 ani. În plus, a fost în general bine tolerat, fără raportarea efectelor adverse [20, 21]. Astfel, fenfluramina adjuvantă este un tratament nou și eficient pentru convulsiile farmacorezistente asociate cu SD, care poate îmbunătăți, de asemenea, aspectele epileptice zilnice la unii pacienți.

**Antiepileptice contraindicate:** *Carbamazepina* și analogii săi (*Oxcarbazepina* și *Eslicarbazepina*), *lamotrigina*, *Fenitoina*, *Lacosamid care* agravează tabloul epileptic. Alte medicamente care trebuie evitate sunt *vigabatrina*, *tiagabina*, *pregabalina* și *gabapentina* [20] .

**Non-medicamentos** asociind la MAE *Dieta Ketogenă* este o terapie dietetică bogată în grăsimi, proteine adecvate și cu conținut scăzut de carbohidrați, care în medicina convențională este utilizată în principal pentru a trata epilepsia refractară, la copii.

**Dieta Ketogenă** este foarte restrictivă și necesită un calcul atent și echilibrat al componentelor alimentare pentru a se asigura că copilul

primește o cantitate suficientă de carbohidrați, proteine și lipide la fiecare masă [19]. Scheme aplicate:

- <2 ani schema tradițională;
- 2-12 ani tradițională sau modificată;
- >12 ani modificată.

**Terapia genică** este în curs de cercetare, la fel și Soticlestat, Lorcaserin, Trazodon, Clemizol.

**ETX101**- reprezintă un nou vector adeno-viral asociat serotipului (rAAV9) ce cuprinde un element de reglare GABAergică și un factor de transcripție modificat pentru a crește transcripția la nivelul genei SCN1A (eTFSCN1A), administrare unidoză intracerebroventriculară, copiilor cu vârstă cuprinsă între 6-36 luni, în curs de cercetare [22].

### **Evoluția bolii**

- Persoanele cu SD au un risc crescut de SUDEP (Deces prin moarte subită inexplicabilă în epilepsie), și se confruntă și cu alte condiții morbide care trebuie, de asemenea, tratate și monitorizate cu atenție [21, 22];
- 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 să persiste toată viața.
- Convulsiile mioclonice sunt foarte rezistente la terapia antiepileptică iar o perioadă mai lungă de recurență a acestora de regulă este asociată cu afectarea mai severă neuropsihiatrică [20, 21].
- **Retardul mental** este constant alături de alte simptome neurologice, precum **ataxia și spasticitatea**. Convulsiile sunt de lungă durată, SE și cu o recurență mare a episoadelor convulsive, mai ales în primii ani de viață, în consecință deteriorează funcțiile creierului contribuind la apariția și accentuarea problemelor neurologice evolutive ale acestor pacienți [23].

**Mortalitatea în SD** este înaltă, aproximativ 15 % dintre pacienți decedează până la vârsta de 18 - 20 de ani. Moartea subită prin SUDEP 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 la orice etapă a bolii.

### **Bibliografie:**

1. Specchio N., Elaine C., Ingrid E., et. al. Auvin International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. In: *Epilepsia*. 2022, DOI: 10.1111/epi.1724
2. Akiyama, M., Kobayashi, K., Yoshinaga, H., Y, O. et. al. A long term-follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. In: *Epilepsia*. 2010, 6(51):1043-1052;
3. Nabbout, R., Chemaly, N., Chipaux, M. et.al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013, 8:176. doi:10.1186/1750-1172-8-176;
4. Bayat, A., Hjalgrim, H., Møller, R. et.al. The incidence of SCN1A- related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population- based study from 2004 to 2009. In: *Epilepsia*, 2015, 4(56):e36-9;
5. Dura-Trave, T., Yoldi-Petri, M., Gallinas-Victoriano, F. et.al. Epilepsy in children in Navarre, Spain: epileptic seizure types and epileptic syndromes. In: *J Child Neurol*. 2007, (22): 823-828;
6. Dravet, C. The core Dravet syndrome phenotype. In: *Epilepsia*. 2011, 52(Suppl.2): 3-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x;
7. Thi Thu Hang, T.T. Acute encephalopathy in Dravet syndrome: Case reports and literature review. In: *Neurology Asia*. 2016. 2(21):181-185;
8. Dravet C. Dravet syndrome history. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011, 53 (Suppl.2): 1-6;
9. Rajendran, S., Iyer, A. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care. In: *Adolesc Health Med Ther*. 2016, 7:77-78. doi:[10.2147/AHMT.S79060];
10. Berkvens, J., Veugen, I., Veendrick-Meekes, M., et.al. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). In: *Epilepsy Behav*. 2015, 47: 11-6. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.057.
11. Catarino, C., Liu, J., Liagkouras, I., et.al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. In: *Brain*. 2011, 134: 2982-3010. doi:10.1093/brain/awr129;
12. Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiayma T, Ohmori I, et.al. A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of

13. electroencephalogram data. In: *Brain and Development*. 2017, 39(1):75-9;
14. Tuncer GO, Teber S, Albayrak P, Kutluk MG, et.al. A case of Dravet Syndrome with a newly defined mutation in the SCN1A gene. In: *Turk Pediatri Ars*. 2018, 53: 259–62;
15. Olivieri G, Battaglia D, Chieffo D, Rubbino R, et.al. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. In: *Brain Dev* 2016, 38:554–62;
16. Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, Smith-Mellecker LA, et.al. Severe perictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. In: *J Clin Invest* 2018, 128: 1141–530;
17. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, et.al. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. In: *Epilepsia* 2010, 51:1043–52;
18. Chieffo D, Battaglia D, Lucibello S, Gambardella ML, et.al. Disorders of early language development in Dravet syndrome. In: *Epilepsy Behav* 2016, 54:30–3;
19. Jain P, Gulati P, Alsowat D, Cortez MA, et. al. Perineal stimulation triggering seizures in a child with Dravet syndrome. In: *Seizure* 2018, 62: 106–7;
20. Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, Smith-Mellecker LA, et al. Severe perictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. In: *J Clin Invest* 2018, 128: 1141–53;
21. Battaglia D., Ricci D., Chieffo D., et.al. Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. In: *Epilepsy Res* 2016, 120:91-97;
22. Barba C., Prini E., Roland Caros R., et al. Co-occurring malformations of cortical development and SCN1A gene mutation. In: *Epilepsia* 55:1-11;
23. Camfield PR., Camfield CS., McNamara Na., et.al. Febrile seizures and Genetic Epilepsy with FS plus. In this book 2019.
24. Bureau M., Genton C., Dravet A., et.al. Dravet syndrome (previously svere myoclonic epilepsy in infancy). In: *Epileptic syndromes in Infancy 6<sup>th</sup> ed* 2019, 139-172.

## 6. EPILEPSIA MIOCLONICO-ATONICĂ SAU SINDROMUL DOOSE

(Capestru Elena, Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana)

**Introducere.** Sindromul Doose a fost descris pentru prima dată de către Dr. Hermann Doose (a. 1970), fiind definit ca un sindrom de epilepsie independentă (mioclonico-astatică). Conform ultimei clasificări elaborată de către **Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE)** - sindroamele epileptice cu debut în copilărie au fost divizate în trei grupuri principale: (1) epilepsii focale autolimitate; (2) epilepsii generalizate; (3) encefalopatii epileptice de dezvoltare. **Sindromul Doose** a fost redefinit de către ILAE ca fiind o „**epilepsie cu convulsii mioclonico-atonice**” (**EMA**) și clasificat recent drept unul dintre cele **5 sindroame incluse în grupul de encefalopatii epileptice și de dezvoltare** [1,9].

**Definiție:** *Epilepsia mioclonico-atică* cunoscută anterior ca epilepsie cu convulsii mioclonico-astatice sau sindromul Doose este o tulburare convulsivă rară, generalizată, de etiologie genetică, caracterizată prin prezența convulsiilor mioclonico-atonice la un copil anterior sănătos, cu debut în copilărie, de obicei între 2 și ani (interval: 6 luni până la 8 ani). Neurodezvoltarea copilului înainte de debutul crizei este normală, iar examenul neurologic nu este, de obicei, marcant la debut. Apariția semnelor de întârziere în dezvoltarea neurologică de la grad moderat până la sever înainte de debutul convulsiilor ar trebui să fie luată în considerație drept o alertă pentru suspectarea diagnosticului. La două treimi dintre copii crizele febrile și crizele tonico-clonice generalizate preced apariția crizelor mioclonico-atonice și atone. În decurs de la câteva zile până la câteva luni apar crizele afebrile frecvente. Mulți copii dezvoltă, de asemenea, convulsii mioclonice și convulsii de tip absență, iar unii pot dezvolta convulsii tonice. Convulsiile tind să apară mai des dimineața decât în timpul zilei sau în timpul somnului [2, 3, 4].

**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 EMA au antecedente familiale de tulburări convulsive. Aproximativ un sfert dintre copii au antecedente de



convulsii febrile și un astfel de istoric este asociat cu un rezultat mai favorabil pe termen lung [1, 2, 10]. Ambele sexe sunt afectate, cu predominanță masculină (raportul fiind 2:1), cu excepția cazului în care debutul are loc în primul an de viață, când incidența este egală 1:1. În 94 % din cazuri, debutul are loc în primii 5 ani de viață, de obicei între 2 și 4 ani. Cu toate acestea, ulterior convulsiile pot să nu apară o perioadă de timp, ceea ce poate întârzia diagnosticul de epilepsie mioclonico-atonică. Unii copii pot prezenta convulsii frecvente cu debut exploziv, cu multiple semiologii la momentul primei prezentări. La persoanele la care prima criză apare după vârsta de 4 ani, manifestarea inițială este mai probabil să fie sub formă de convulsii de tip absentă. Prevalența rezultatelor anormale electroencefalografice (EEG) a fost de 68 % în rândul membrilor familie și de până la 80 % la rudele îndepărtate [4].

**Etiologie.** Majoritatea copiilor cu EMA se suspectă că prezintă 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 următoarele: SLC2A1, SCN2A, SCN1A, SCN1B, NEXMIFAA, SLC6A1, SYNGAP1, STX1B, CHD2 [1, 6, 7]. Aproximativ 5 % dintre pacienții cu EMA au deficit de GLUT1 asociat cu variante patogene în gena SLC2A1. Nu sunt cunoscuți factorii de risc care sunt legați în mod definitiv cu sindromul Doose, de obicei, nu există o cauză specifică sau declanșatoare pentru convulsiile individuale. Cu toate acestea, declanșatorii obișnuiți precum: febra, oboseala, privarea de somn, hiperventilația pot declanșa convulsii. Unii pacienți sunt fotosensibili și prezintă convulsii la stimularea fotică intermitentă [8, 9].

**Manifestări clinice** [1, 2, 3, 15]. Crizele **mioclonico-atonice „în picături”** sunt obligatorii pentru diagnostic și se caracterizează prin contracții scurte, masive sau axiale, simetrice, care implică gâtul, umerii, brațele și picioarele, adesea asociată cu o vocalizare ușoară ducând la înclinarea capului, abducția brațelor și flexia picioarelor. Fiecare contracție este urmată imediat de o pierdere bruscă a tonusului muscular care contribuie la cădere. Pierderea conștienței de scurtă durată, poate să nu fie sesizată de către pacient. Cu toate acestea căderile în EMA pot rezulta

și din crize pur mioclonice sau atone. Crizele atone pure nu au componenta mioclonică la debut și duc la o pierdere bruscă, dar scurtă, a tonusului axial, cu căderea capului sau căderea bruscă a corpului. Mioclonia violentă, urmată de o cădere bruscă, poate duce la traumatisme grave, în special la nivelul feței. Convulsiile pot fi izolate sau pot apărea în serii scurte, ducând la flexia sacadică a capului și/sau abducția brațelor. Mulți copii dezvoltă de asemenea și alte tipuri de convulsii, precum:

- crize tonico-clonice generalizate - debut brusc, cu pierderea conștienței, posibil „strigăt epileptic”; pierderea bruscă a posturii, cu o perioadă scurtă de flexie tonică (10-30 sec.), urmată de rigiditate și extensie axială, ochii deviați în sus, înclăștarea dinților, cianoză, stop respirator; ulterior - faza clonică (30-60 sec.) cu respirație stertoroasă, hipersalivare, manifestări vegetative, incontinență urinară; urmată de faza finală cu flaciditate musculară, cu o perioadă variabilă de confuzie postictală.
- crize de tipul absență prezente la jumătate dintre pacienți, pot fi:
  1. Tipice - prin stoparea activității motorii, pierderea bruscă a conștienței, tonusul muscular prezent (menținerea posturii), se încheiează brusc; lipsa confuziei sau altor dereglări de conștiență imediat după criză, amnezie completă, pot fi precipitate de oboseală, somnolență, astenie, fotosensibilitate, hiperventilare;
  2. Atipice - stoparea activității motorii, continuarea activității anterioare crizei (automatisme motorii), pierderea incompletă a stării de conștiență, modificarea tonusului muscular, stoparea treptată a crizei, amnezie incompletă.
- crizele tonice - contracție musculară generalizată tonică (extensia capului, contracția mușchilor faciali, ochii larg deschiși, mișcarea globilor oculari în sus, contracția mușchilor respiratorii, contracția musculară în membrele superioare și inferioare); conștiența perturbată; posibil plâns urmat de apnee; astfel de crize sunt rare, pot fi observate mai târziu în cursul EMA și adesea sunt predictive pentru tulburări cognitive;
- Aproximativ 1 din 3 copii cu EMA prezintă episoade de status

epileptic nonconvulsivant.

- Statusul epileptic nonconvulsivant este, de asemenea, frecvent (17-40 %) și poate fi prezent de la bun început. Se manifestă sub formă de conștiență 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 membrilor superioare, asociate cu salivare, tulburări de vorbire etc. Statusul epileptic nonconvulsivant recurent este asociat cu un rezultat mai puțin favorabil. Spasmele epileptice și crizele focale sunt ocazional întâlnite.
- Tulburări de comportament (1/4 dintre pacienți): hiperactivitate, agresivitate, tulburări de somn, ataxie (probleme de coordonare), disartrie (vorbire neclară) sau trăsături autiste (dificultate de a se exprima și de a interacționa cu ceilalți), sunt frecvente în timpul fazei active și, de obicei, se îmbunătățesc sau se remit după ce se obține controlul convulsiilor.

#### **Complicații [1, 3, 4]:**

- Status epileptic
- Tulburări cognitive
- Tulburări de comportament – hiperactivitate, agresivitate
- Tulburări de somn

#### **Diagnostic**

##### **Diagnosticul EMA este realizat în baza câtorva factori:**

- Criteriile de includere și excludere (manifestările clinice caracteristice).
- Examenul fizic și neurologic particular.
- Electroencefalogramă (EEG), cu manifestări specifice.

Criterii de includere în diagnosticul EMA [1, 5]:
- Cogniția și dezvoltarea normală înainte de debutul epilepsiei;
- Debutul epilepsiei între 2 și 8 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-atonice frecvent;
Criterii de excludere a diagnosticului EMA:
- 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;
Criterii de Alertă (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

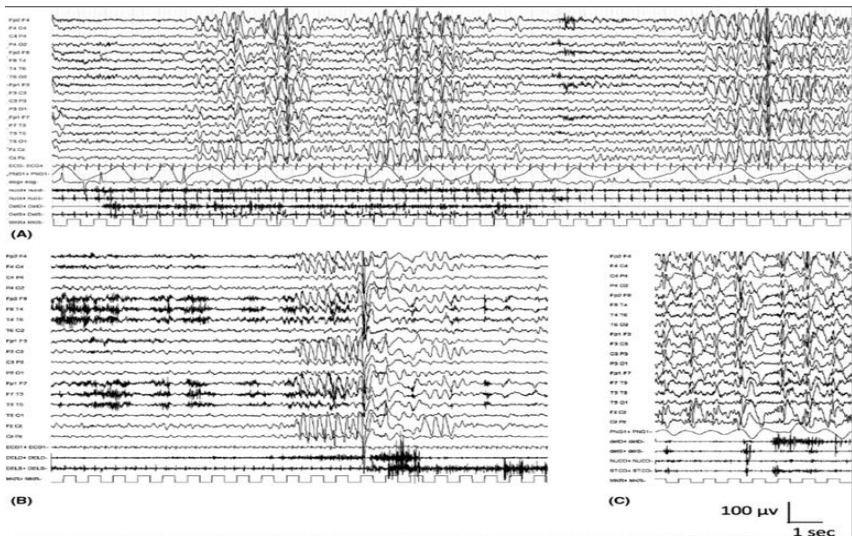
înainte de debutul convulsiilor;

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 vârstă cuprinsă între 6 luni-8 ani, fără alte alerte sau caracteristici de excludere;

### Investigații paraclinice (de laborator) [10]:

- 1) Hemoleucograma, Biochimia sângelui, Examenul sumar al urinei - pot fi informative pentru a exclude alte cauze ale epilepsiei. EMA nu dispune de markeri specifici care ar confirma diagnosticul.
- 2) Testarea genetică recomandată pentru identificarea mutațiilor la nivelul genelor: SCN1A (2q24.3)/SCN1B; SLC2A1 (1p34.2); SLC6A/SLC6A1; GABRB3; SPTAN1/CHD2 (15q26.1); AP2M1 (10q23.2); SYNGAP1 (6p21.32); KCNA2; NEXMIF (Xq13.3) [7].



**Fig. 1. Înregistrările EEG interictale și ictale în timpul convulsiilor mioclonico-atonice [1]** (A - unde lente bilaterale posterioare 4-6 Hz; unde și vârfuri de amplitudine mare împreună cu unde delta de amplitudine mare; B și C - descărcări generalizate de tip vârf sau polivârf (componenta mioclonică) urmate de o undă lentă de înaltă tensiune care însoțește componenta atonică).

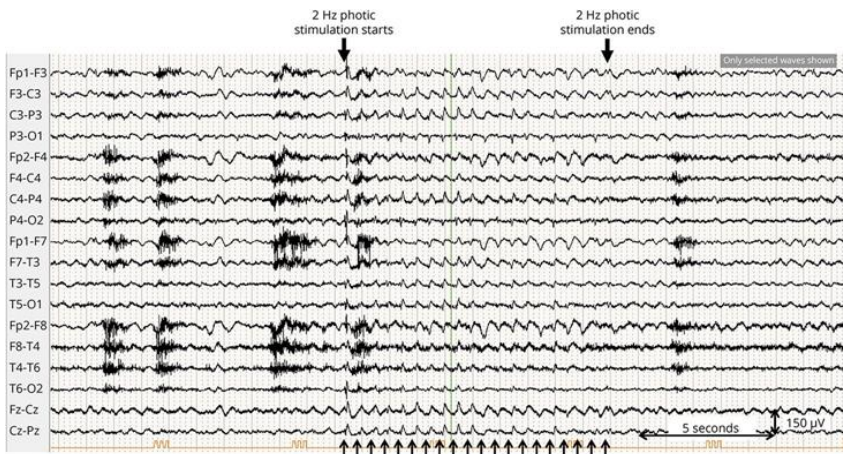


Fig. 2. Înregistrarea EEG în timpul stimulării fotice intermitente (răspuns fotoparoxistic de gradul 4 - descărcări maximale de unde-vârf) [21].

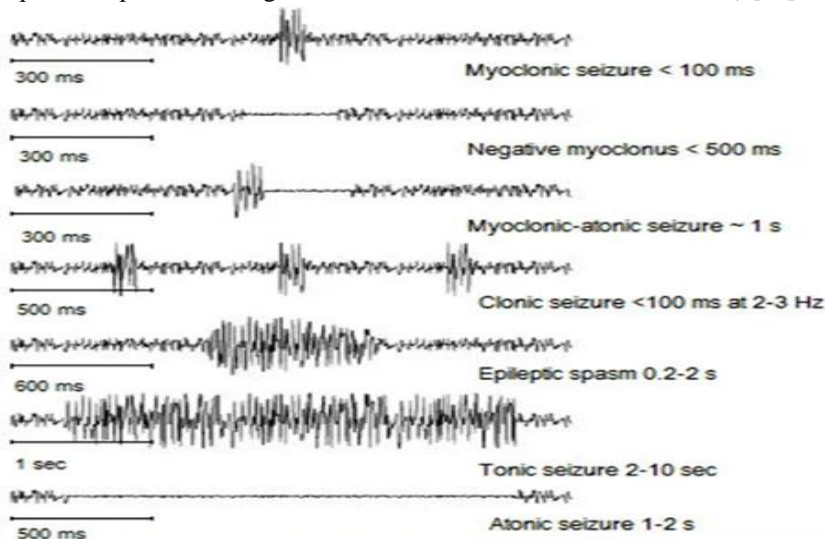


Fig. 3. Înregistrarea EMG în timpul diverselor tipuri de convulsii, inclusiv mioclonice, atonice și mioclonico-atonice [22].

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

a) *Electroencefalograma* (EEG): fundalul EEG poate fi normal în

- a. debut. Ritmurile theta monomorfe, biparietale sunt caracteristice EMA, însă nu sunt observate la toți pacienții. O dată cu creșterea frecvenței convulsiilor, se poate observa o încetinire generalizată de amplitudine mare a fundalului. De obicei, se observă complexe de unde-vârfuri și polivârfuri generalizate de la 2 până la 6 Hz în explozii scurte: 2-6 sec [13, 14].
- b. *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). Studiul neurofiziologic al convulsiilor mioclonice, mioclonico-atonice, clonice și tonice prezintă descărcări EMG sincrone bilaterale (*Fig. 3*).
- b) Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală sau Tomografia computerizată cerebrală (TC) – se efectuează pentru excluderea altor cauze structurale, examenul imagistic în EMA fiind normal.

### Diagnostic diferențial [2, 3, 19]:

*Tabelul 1.*

#### Sindroame cu debut în perioada de sugar

Sindrom	Incidența maximă	Tipul de criză	EEG	Etiologie	Prognostic	Tratament
Epilepsia mioclonică a sugarului	4 luni 3 ani	Mioclonii în timpul somnului și în stare de veghe; lipsa crizelor mioclonico-atonice și absențe atipice	Traseu cu descărcări generalizate 3-4 Hz	Necunoscută	Favorabil; (posibil tulburări Comportamentale)	VPA Benzodiazepine Levetiracetam
Epilepsia cu crize mioclonico-atonice (sindromul Doose)	2-4 ani	Mioclonico-atonice; Mioclonice; absențe; tonico-clonice; clonice; ocazional – tonice și spasme infantile	Normal/ Frecvente ritmuri theta, biparietale/unde vârf/polivârf, generalizate în explozii scurte de 2 până la 6 Hz;	Genetică	Remisiune 50-89 % dintre cazuri	VPA, Clobazam, Clonazepam, Lamotrigină, Levetiracetam, Etosuximidă, Benzo-diazepine, Dieta ketogenă
Encefalopatie mioclonică	Câteva luni	Status epileptic mioclonic (SE)	Descărcări epileptice	Genetică (sdr.)	Posibil tulburări	VPA Benzodiazepine

nică în afecțiuni non-progresive	4-5 ani		forme interictale suprapuse, predominant regiunile frontale. Amplitudinea variază între 2-3 Hz și 4-6 Hz	Angelman; sdr. Prader-Willi)	Comportamentale	Levetiracetam
Sdr. Dravet	Primele 18 luni	Crize hemiclonice, prelungite în context hipertermic; absența crizelor mioclonico-atonice	Normal la debut, unde lente difuze după 1-2 ani și descărcări generalizate/focale după 2-5 ani	Majoritatea genetice mutație în canalul de Na, voltaj-depend	Mortalitate ridicată; dizabilitate moderat-severă pentru cei care ajung la vârsta adultă	Farmacorezistență; pot răspunde la preparate ca: VPA, Clobazam, Spironolacton, Stiripentol, Dieta ketogenă

*Tabelul 2.*

### Sindroame cu debut în perioada copilăriei

Sindrom	Incidența maximă	Tipul de Criză	EEG	Etiologie	Prognostic	Tratament
<b>Sdr. Lennox-Gastaut</b>	3 - 5 ani	Crize tonice sau absențe atipice, atone. Mai pot fi tonicoclonice, mioclonico-atonice, focale, spasme infantile	Complexe vârf undă difuze; lente (<2,5 Hz); paroxisme generalizate, rapide - în somn	Structurală Malformații cerebrale, boli neuro-cutanate); infecțioasă	Dezvoltare întârziată înainte de debutul convulsiilor; antecedente de spasme infantile	Farmacorezistență; politerapie cu Felbamaf, Lamotrigină Topiramaf; Dietă ketogenă; Stimulare vagală
<b>Epilepsia benignă cu vârfuri centrotemporale (Rolandică)</b>	7 - 8 ani	Mai ales în somn la adormire/ trezire - activitate motorie facială unilaterală cu salivafție, sunete stranii	Vârfuri macrovoltage centrotemporale cu unde lente	Structurală, Genetică	Remisiune până la 13 ani	De luat în considerare în situațiile: crize frecvente, severe, generalizate, declin neuro-cognitiv, Stare de veghe: Carbamazepina/ Oxcarbazepină/ Fenitoină/ VPA/ Levetiracetam/
<b>Encefalopatia Epileptică și de dezvoltare cu vârfuri și unde continue în somn</b>	4 - 5 ani	Focale, tonico-clonice, absențe, atonice	Complexe difuze cu vârfuri și unde continue în somn	Structurală, Genetică (GRIN2A)	Sechele neuro-cognitive	VPA, Levetiracetam, Clobazam, Etosuximidă



**Alte Maladii [1]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panencefalita sclerozantă subacută – afecțiune rară asociată cu progresia fulminantă/rapidă a convulsiilor mioclonice și episoadele de cădere. Diagnostic: aspecte clinice, antecedente de rujeolă, modificări EEG.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boala CLN2 – debutează de obicei la copiii cu dezvoltare normală sau cu întârziere izolată a vorbirii. Copiii pot prezenta un fenotip de EMA, cu toate acestea, există un declin motor și cognitiv progresiv și ataxie. EEG arată un răspuns fotoparoxistic la 1–3 Hz, fiind importantă testarea la frecvență joasă.</li> </ul>

**Tratament**

**Medicamentos [1, 17, 18]:**

- Convulsiile la copiii cu EMA sunt adesea dificil de tratat și pot fi rezistente la tratament (în special în timpul fazei de convulsii „furtunoase”).

- Crizele tonico-clonice generalizate, mioclonice și atonico-mioclonice sunt tratate de obicei cu: **Acidul Valproic (VPA), Lamotrigină, Levetiracetam, Clobazam, Etosuximidă, Felbamat, Clonazepam, Fenobarbital, Rufinamidă, Zonisamidă, Lacosamid, Topiramet, Epidiolex.**

- Se poate înregistra o ameliorare a convulsiilor cu un singur medicament antiepileptic (în monoterapie) sau uneori poate fi necesară o combinație a acestor medicamente (politerapie).

- Unele medicamente antiepileptice: **Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoina și Vigabatrina** exacerbează crizele la copiii cu EMA, deoarece cresc frecvența convulsiilor și pot precipita apariția statusului mioclonic.

- Corticosteroizii (Metilprednisolonul, Prednisolon sau Dexametazona), inclusiv hormonul adrenocorticotropic (ACTH) - sunt benefice pentru unii copii diagnosticați cu EMA (Status epileptic refractar nonconvulsivant), faza furtunoasă. A fost descrisă ca metodă de tratament și puls-terapie.

- Dezavantajele majore ale utilizării steroizilor sunt reapariția crizelor după întreruperea tratamentului și efectele secundare semnificative la utilizarea acestora pe termen lung.

**Tratament non-medicamentos [16]:**

- Dieta Ketogenă și dieta Atkins modificată îi poate ajuta pe unii copii să obțină controlul crizelor atunci când medicamentele anticonvulsive 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.

- Dieta Ketogenă este foarte restrictivă și necesită un calcul atent și echilibrat al componentelor alimentare pentru a se asigura că copilul primește o cantitate suficientă de carbohidrați, proteine și grăsimi la fiecare masă.

- Studiile au demonstrat că până la două treimi dintre copiii care urmează una dintre aceste diete obțin rezultate în sisterea crizelor. În cele din urmă, poate avea loc scăderea dozelor de medicamente anticonvulsivante sau chiar întreruperea acestora.

- Unele studii au constatat că tratamentul cu Epidiolex (extract pur de Cannabidiol) utilizat pentru tratamentul formelor rezistente de epilepsie a redus în timp frecvența acceselor convulsive la copii cu EMA (~ 51,4 % în săptămâna a 12-a și cu ~ 59,1 % în săptămâna a 48-a).

#### ***Tratament chirurgical [1, 17]:***

- Chirurgia este de obicei o opțiune ulterioară pentru copiii cu Sindromul Doose. Deoarece sindromul este considerat o tulburare generalizată, multe intervenții chirurgicale nu sunt disponibile, deoarece funcționează doar pentru convulsiile focale. Cu toate acestea, există câteva opțiuni chirurgicale care tind să atenueze severitatea, numărul și durata crizelor:

- Stimularea nervului vagal (SNV).
- Calosotomie de corpus calos.

Aceste tratamente sunt de ultimă instanță și pot fi luate în considerare în cazurile foarte grave, refractare la tratamentele medicamentoase și non-medicamentoase.

#### ***Evoluția bolii [1, 15, 19]***

- Debutul EMA este adesea brusc, „furtunos” cu apariția multiplelor tipuri de convulsii, adesea tonico-clonice generalizate și mioclonice. În alte cazuri, evoluează mai lent.

- Poate varia de la cogniție normală la dizabilitate intelectuală severă (> 50 % dintre pacienți care obțin remisie completă evoluează cu o funcție cognitivă normală sau o întârziere cognitivă ușoară).

- În primul an de boală este imposibil să se prezică rezultatul, fie

clinic, fie din rezultatele EEG.

- 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 anticonvulsivă însă 1/3 prezintă convulsii persistente, tulburări cognitive etc.

- Dezvoltarea se îmbunătățește de obicei odată ce convulsiile sunt controlate, unii copii revenind la funcția normală.

- EMA evoluează spre encefalopatie epileptică tranzitorie sau de lungă durată cu prognostic rezervat.

### **Prognosticul [20]**

- Variabil și imprevizibil.

- Prognosticul pe termen lung al pacienților cu EMA a fost studiat de către unii autori care au evidențiat remisia aproape constantă (50-89 %) a epilepsiei în decurs de 3,5 ani de la debut, în ciuda unui prognostic incert din punct de vedere cognitiv/funcțional.

### **Bibliografie:**

1. Nicola Specchio, Elaine C. Wirrell, Ingrid E. Scheffer et.al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. In: *Epilepsia*: 2022; 63;(6):1398-1442 <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
1. Francesca Pittau, Christian M Korff , Douglas R Nordli Jr. Epileptic spasms in epilepsy with myoclonic-atic tonic seizures (Doose syndrome). In: *Jr. Epileptic Disord*. 2016; 1;18(3):289-96. DOI: 10.1684/epd.2016.0854
2. Heidi Moawad, MD. A Rare Childhood Seizure Disorder. In: *J. Verywell Healty*. 2022.
3. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-atic tonic epilepsy): 40 years of progress. In: *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52:988-93
4. Hirokazu Oguni. Epilepsy with myoclonic-atic tonic seizures. Modification of the diagnostic criteria. In: *Eur J.Paediatr Neurol*. 2022; <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.11.009>
5. Scheffer IE., Berkovic S., Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. In: *Epilepsia*. 2017; 58:512-21

6. Nodoka Hinokuma, Mitsuko Nakashima, Hideyuki Asai, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome. In: *J. Epilepsia Open*. 2020; <https://doi.org/10.1002/epi4.12417>
7. Doose Syndrome Epilepsy Alliance 2022 (<https://doosesyndrome.org/>)
8. Foundation Epilepsy 2023 (<https://www.epilepsy.com/>)
9. Rare Epilepsy Network (REN) on Doose syndrome 2022 (<https://www.rareepilepsynetwork.org/>)
10. National Organization for Rare Disorders (NORD) on Doose syndrome 2022. (<https://rarediseases.org/>)
11. The portal for rare diseases and orphan drugs. Myoclonic-astatic epilepsy. 2022 (<https://www.orpha.net/>)
12. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T, et al. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. In: *Brain Dev*. 2001; 23(7):757-64. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00281-9
13. Pinelopi Dragoumi, Fiona Chivers, Megan Brady et al. Epilepsy with myoclonic-atic seizures (Doose syndrome): when video-EEG polygraphy holds the key to syndrome diagnosis. In: *Journal Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; doi: 10.1016/j.ebcr.2015.10.001
14. S. Katie Ihnen. Cincinnati childrens Organization. Doose-syndrome. In: *Health Library*. 2022
15. Adelheid Wiemer-Kruel, Edda Haberlandt, Hans Hartmann, et al. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. In: *J.Epilepsia*. 2017; 58(4):657-662. <https://doi.org/10.1111/epi.13701>
16. Claudia Francesca Oliva, Gloria Gangi, Silvia Marino et al. Single and in combination antiepileptic drug therapy in children with epilepsy: how to use it. In: *AIMS Medical Science*. 2021; (8)2:138-146. doi: 10.3934/medsci.2021013
17. Kaur H, Kumar B, Medhi. Antiepileptic drugs in development. In: *Eneurolog Sci*. 2016.4:42-51
18. Charuta Joshi , Katherine Nickels , Scott Demarest, et. al. Results of an international Delphi consensus in epilepsy with myoclonic atonic seizures/ Doose syndrome. In: *European Journal of Seizures*. 2021. 85(2021):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.11.017>
19. Michelle Bureau, Pierre Genton, Antonio Delgado-Escueta et al. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence - 6th ED. Book. 2019. ISBN: 978-2-7420-1572-6
20. Amytice Mirchi, Kenneth A. Myers . Teaching NeuroImage: Low-Frequency Photoparoxysmal Response in a Patient With DOOSE Syndrome. In: *Neurology*. 2023. 101 (4) e459-e460; DOI: 10.1212/WNL.000000000207271
21. Aristeia S Galanapoulou. Myoclonic-atic seizures. In: *Epilepsy and Seizures*. 2023. 2831-9125

## 7. SINDROMUL LENNOX-GASTAUT

(Calistru Iulia, Calcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana)

**Introducere.** 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.

**Definiție: Sindromul Lennox-Gastaut** este caracterizat prin triada: multiple tipuri de crize, traseul electroencefalografic (EEG) caracteristic și afectare intelectuală.

Pentru SLG este tipică:

- 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 adesea tulburări de comportament, care pot să nu fie prezente la debutul crizelor;
- 3) vârf unde lente difuze și activitate rapidă paroxistică generalizată (GPFA – general paroxysmal fast activity) pe traseul EEG [1].

**Epidemiologie.** SLG reprezintă aproximativ 1-2 % dintre toate cazurile de epilepsie și 1-10 % din epilepsiile copilăriei [1, 3]. SLG este rar diagnosticat la debutul inițial al crizelor la copii (0,6 %). Incidența este estimată la 0,1 până la 0,28 la 100.000 de locuitori. La copii, incidența anuală prezintă 2 cazuri la 100.000 copii. Prevalența globală este de aproximativ 26 la 100.000 de persoane. SLG este mai frecvent la bărbați decât la femei [6]. Adesea, acesta evoluează dintr-un alt sindrom epileptic infantil sever, cu aproximativ 20 % din cazuri evoluând din sindromul spasmelor epileptice infantile. Evoluția spre SLG are loc în 3,6 % la copiii cu epilepsie și în 19 % la copiii cu debutul convulsiilor în copilărie [1, 2].

**Etiologie.** SLG poate apărea din mai multe cauze; totuși, aproximativ 25 % dintre cazuri nu au o etiologie identificată. Etiologia poate fi împărțită în două subtipuri:

1. *SLG secundar sau simptomatic*: constituie aproximativ 75 % din cazuri [4] și acesta se dezvoltă în urma afectării prin scleroza

tuberoasă, infecții/inflamații precum encefalita, meningita, leziuni ale lobului frontal al creierului, leziuni la naștere/ traume, afecțiuni metabolice și malformații ale creierului în dezvoltare. Sindromul West, sau spasmele infantile, nu este o cauză specifică a SLG, dar aproximativ 30 % dintre copii care dezvoltă SLG au o istorie anterioară de sindrom West și au, de obicei, o evoluție clinică mai severă. SLG secundar tinde să aibă un prognostic mai slab [5, 6].

1. *SLG idiopatic sau criptogenic*: nu se poate identifica o patologie subiacentă, iar SLG tinde să debuteze mai târziu, după vârsta de 2 ani [5]. Totuși, studiile genetice recente au descoperit mutații *de novo* în anumite gene, inclusiv SCN1A, GABRB3, ALG13 și CHD2 [7, 8]. Semnificația și contribuția acestor mutații la dezvoltarea SLG sunt necunoscute în momentul actual [6].

**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 musculării axiale și a membrilor, cu o durată între 3 secunde și 2 minute și sunt cel mai evidente în timpul somnului. Acestea pot fi subtile, cu rotire lentă a ochilor în sus sau deviere, uneori însoțite de grimase faciale sau mișcări flexorii ale capului și/sau trunchiului, sau pot fi mai evidente clinic, cu un strigăt scurt, apnee, abducție și ridicare a membrilor cu o componentă vibratorie și strângere bilaterală a pumnilor. Dacă apar în timp ce pacientul stă în picioare, acestea pot provoca o pierdere bruscă de echilibru, ducând la o cădere (atac de cădere), iar pacientul, adesea poate suferi un traumatism. Crizele tonice pot fi exacerbate de medicamente care duc la somnolență crescută, cum ar fi utilizarea acută a benzodiazepinelor în doze mari. În plus la crizele tonice, pentru diagnosticul SLG este obligatoriu un al doilea tip de criză, care poate include oricare dintre următoarele tipuri de crize [1]:

- crizele de absență atipică: acestea sunt adesea frecvente și constau în perioade de conștiință afectată; pot fi dificil de identificat cu certitudine din cauza debutului și încetării lor treptate la un pacient cu afectare cognitivă subiacentă;

- crizele atonice: duc la o pierdere bruscă a tonusului axial, cu mișcări ale capului sau o cădere bruscă (atacuri de cădere), care adesea provoacă traumatisme; sunt frecvente, în special la copiii mai mici cu SLG; sunt de obicei scurte, cu o durată doar de câteva secunde;
- crizele mioclonice: sunt foarte scurte (<100 ms) și pot duce la căderi (atacuri de cădere); dacă crizele mioclonico-atonice sunt prezente, ar trebui de luat în considerare diagnosticul de epilepsie cu crize mioclonic-atonice (EMA);
- crizele focale care se manifestă cu conștiința afectată: acestea pot rămâne focale sau pot evolua către crize tonico-clonice bilaterale;
- crizele tonico-clonice generalizate;
- status epileptic nonconvulsiv: aproximativ jumătate până la trei sferturi dintre pacienții cu SLG au unul sau mai multe episoade de status epileptic nonconvulsiv, care constau în crize de absență atipică cu conștiința perturbată, componente mioclonice și atonice generalizate sau multifocale cu intercalări de crize tonice scurte;
- spasme epileptice.

Examenul neurologic adesea relevă modificări (de exemplu, semne piramidale), care sunt legate de etiologia subiacentă. Majoritatea copiilor au o afectare în dezvoltare care purcede debutul crizelor în SLG, dar stagnarea sau regresul dezvoltării pot apărea odată cu creșterea frecvenței crizelor. Mai rar, dar dezvoltarea și comportamentul pot fi normale la debutul crizelor [1].

Afectarea intelectuală. Declinul este observat numai după debutul crizelor și se manifestă sub forma întârzierii dezvoltării, afectării intelectuale, diminuării capacității de învățare și tulburărilor de comportament. Acest declin este observat la majoritatea pacienților și se agravează odată cu înaintarea în vârstă [9]. Memoria și cogniția pot rămâne normale până la 20 % dintre pacienți, dar acești pacienți vor întâmpina dificultăți în procesarea informațiilor. Pacienții cu SLG prezintă regresie

psihomotorie, ce include o pierdere a abilităților dobândite anterior. Tulburările de comportament includ iritabilitatea, hiperactivitatea și psihoza [10]. Uneori, este dificil de diferențiat între crizele epileptice și tulburările de comportament. Cei mai mulți pacienți vor dezvolta în cele din urmă o dizabilitate cognitivă și o encefalopatie statică [6].

### **Complicații:**

- Status epileptic;
- 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;
- Infecție - mobilitatea redusă poate duce la infecții, de exemplu pneumonia;
- Deces prin moarte subită inexplicabilă în epilepsie sau ca urmare a unui accident legat de o convulsie

### **Diagnostic**

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

- 1) multiple tipuri de convulsii;
- 2) model caracteristic al activității electrice a creierului pe EEG;
- 3) afectare cognitivă și tulburări comportamentale.

Pentru stabilirea diagnosticului de SLG este important un istoric clinic complet (tipurile de crize și afectarea intelectuală) în prezența criteriilor caracteristice ale EEG [9]. Este necesară o evaluare standard, care să includă istoria completă a nașterii (prenatală, perinatală, postnatală), istoricul bolii/debutului crizelor, istoricul acuzelor asociate precum regresia psihomotorie și o examinare sistemică și neurologică completă.

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

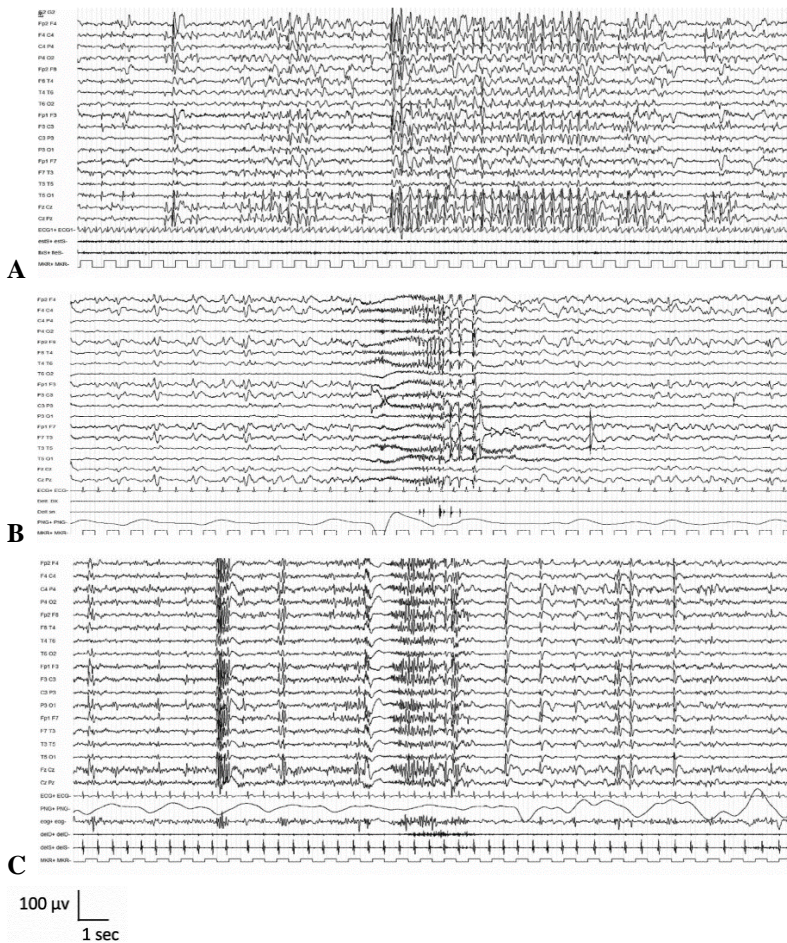


**Investigații instrumentale.** Este esențială efectuarea unui EEG cu înregistrare în stare de veghe și somn (cu proceduri de activare precum fotostimularea și hiperventilația, dacă este posibil). Un video-EEG poate fi efectuat pentru a captura și caracteriza diferitele tipuri de crize [6].

*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. Dacă se observă ritmuri theta biparietale proeminente, ar trebui să se ia în considerare EMA. Două modele interictale sunt obligatorii pentru diagnosticul SLG:

1. Complexe generalizate de vârf undă lentă: Acest pattern interictal de vârf undă lentă este 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 abundent și adesea apare în serii, poate fi asociat cu crize de absențe atipice, dar deseori apare și dispare fără corelație clinică, atât în starea de veghe, cât și în somn. Complexele generalizate de vârf undă lentă ( $\leq 2,5$  Hz) sunt prezente mai frecvent la copiii mici, în timp ce în adolescență, frecvența modelului de vârf-undă scade. După vârsta de 16 ani, majoritatea pacienților nu mai prezintă tiparul tipic de vârf undă lentă [1, 11].
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, cu durată de câteva secunde sau mai puțin (Fig. 1B, 2).

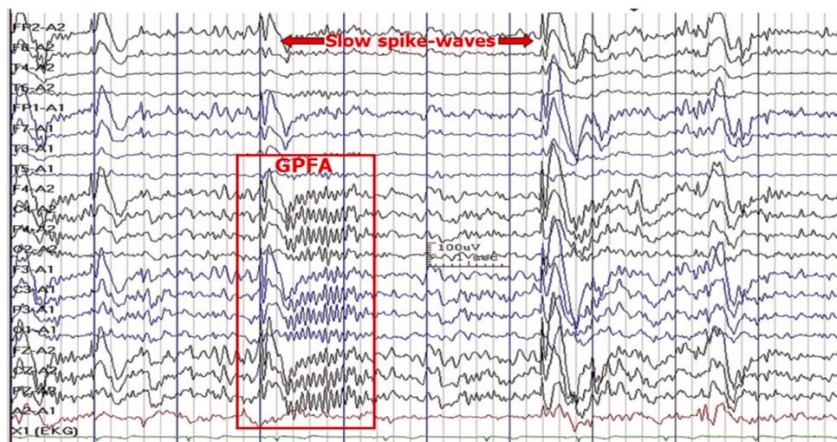
Uneori, se poate observa și un model focal sau multifocal de vârf undă lentă. De obicei, anormalitățile nu sunt activate de fotostimulare. Crizele tonice sunt adesea subtile și sunt înregistrate în timpul EEG-ului de somn. Modelul EEG al crizelor tonice constă într-o apariție a activității rapide cu o frecvență de 10 Hz sau mai mare, bilaterală, cu un ritm de recrutare – o scădere inițială difuză urmată de creșterea treptată a amplitudinii (Fig. 1C). Înregistrările poligrafice în timpul crizelor tonice



**Figura 1. Sindromul Lennox-Gastaut. Sunt prezentate înregistrări EEG poligrafice interictale și ictale. (A) Anomalii generalizate de vârf și undă lentă (între 2 și 2,5 Hz) care durează 8 secunde, fără a fi asociate cu semne clinice. (B) Activitate paroxistică rapidă generalizată de 10 Hz. Descărcarea este observată în timpul somnului și nu este asociată cu semne clinice. (C) EEG ictal arătând un răspuns generalizat electrodecremental care durează 4 secunde și este asociat cu contractura tonică bilaterală a membrilor superioare, corespunzător cu o criză tonică generalizată.**

arată adesea o apnee scurtă cu contracție musculară axială electromiografică. Datorită acestor constatări caracteristice, o înregistrare în timpul somnului poate fi benefică pentru a distinge SLG de alte sindroame

epileptice. Crizele de absențe atipice sunt asociate cu complexe de vârf și undă lentă (<3 Hz), cu toate că poate fi dificil să se facă o distincție clară între modelele de vârf undă lentă ictale și interictale [1].



**Figura 2. Vârfuri-unde lente (slow spike-waves) și activitate paroxistică rapidă generalizată (Generalized Paroxysmal Fast Activity - GPFA) la un băiat de 10 ani cu sindromul Lennox-Gastaut [12].**

**Investigații imagistice.** Studiile imagistice includ imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) a creierului cu și fără contrast, utilizând protocolul pentru crize. Se recomandă realizarea unei RMN la debut, deoarece cauzele structurale sunt cea mai comună etiologie, iar aceasta poate influența tactica de tratament. Se pot găsi diverse etiologii structurale, inclusiv malformații corticale focale sau difuze, complexul sclerozei tuberoase, tumori sau leziuni cerebrale dobândite, cum ar fi encefalopatia hipoxică-ischemică. Imagistica repetată la pacienții mai în vârstă cu SLG poate duce la identificarea etiologilor structurale care au fost trecute cu vederea în imagistica anterioară. De asemenea, rezultatele RMN pot fi normale [13, 14].

**Testarea genetică.** Variantele patogene în mai multe gene au fost asociate cu SLG și de obicei, la copii sunt *de novo* [3, 7]. Analiza cromozomială este esențială, deoarece o serie de anomalii cromozomiale și variații ale numărului de copii au fost asociate cu SLG. Se pot folosi diverse abordări de secvențiere de generație următoare, ideal cu secvențierea întregului exom,

sau un panel de gene pentru epilepsie, în special dacă nu se găsește nicio etiologie după examinarea clinică și RMN. În plus, testarea genetică ar trebui luată în considerare și pentru pacienții cu tulburări cerebrale structurale sugestive pentru o cauză genetică subiacentă [1].

### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial se face cu alte tipuri de epilepsii:

- Sindromul spasmelor infantile poate evolua către SLG, iar diferențierea între aceste sindroame în timpul tranziției poate fi dificilă. În contrast cu spasmele, crizele tonice sunt de obicei mai lungi de 3 secunde și nu apar în serii la trezire.
- Epilepsia mioclonic-atonică în multe cazuri se deosebește prin dezvoltare normală înaintea debutului crizelor, crize mioclonic-atonice și activitatea generalizată de vârf-undă 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 (dacă sunt prezente) 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 și activarea marcată a descărcărilor epileptiforme în somn, cu vârf-undă difuză aproape continuă.
- Sindromul Ring (20) este asociat cu epilepsie refractară, dizabilitate intelectuală și anormalități comportamentale; crizele tonice apar de obicei în timpul somnului, iar în timp de veghe pacienții experimentează frecvent status epileptic nonconvulsiv.
- 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 rare pot duce la un fenotip de SLG. Boala CLN2 începe în mod tipic la copii cu dezvoltare normală sau întârziere izolată a limbajului. După debutul crizelor, există o regresie motorie și cognitivă progresivă cu ataxie. EEG-ul prezintă caracteristic un răspuns fotoparoxismal la 1-3 Hz [1].

## Tratament

Tratamentul SLG se concentrează pe controlul acceselor convulsive și include management medicamentos, dietetic și chirurgical. Controlul crizelor este asociat cu îmbunătățirea cogniției, stării de spirit, vigilenței și calității generale a vieții.

**Medicamentos:** Scopul tratamentului în SLG este controlul crizelor. În prezent, medicamentele antiepileptice disponibile pentru SLG sunt medicamente simptomatice, utilizate pentru a trata crizele convulsive, dar nu pentru a modifica evoluția naturală a bolii care afectează atât de grav calitatea vieții pacienților. Medicamentele ajută, dar numai într-o anumită măsură. Crizele sunt de obicei refractare, sunt de diferite tipuri și necesită mai multe medicamente. Controlul crizelor tonice și atonice este de obicei prioritizat din cauza căderilor și accidentelor asociate [15]. Complicațiile apar frecvent, deoarece atunci când un medicament controlează un tip de criză, poate provoca sau agrava un alt tip de criză deja existent. De exemplu, carbamazepina ar putea agrava atacurile de cădere. Prin urmare, cunoașterea tipurilor de crize devine importantă. Mai multe medicamente au fost aprobate pentru SLG, inclusiv felbamat, lamotrigina, rufinamidă, valproate, benzodiazepine, topiramat și recent, soluție orală de cannabidiol. Valproate, lamotrigina și topiramat sunt considerate medicamente de primă linie pentru SLG [6].

- *Valproate:* adesea acesta este primul medicament administrat și poate fi folosit ca monoterapie (deoarece tratează diferite tipuri de crize) sau în combinație cu alte medicamente [15].
- *Lamotrigina:* cupează crizele tonico-clonice generalizate și poate îmbunătăți potențial starea de spirit și comportamentul, împreună cu vorbirea [15]. FDA (Food and Drug Administration) a aprobat-o în 1998 pentru a fi folosită în combinație cu alte medicamente 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 [16].
- *Topiramat:* util în tratarea crizelor tonico-clonice. FDA l-a aprobat ca tratament adjuvant pentru crizele SLG la copiii cu vârsta peste 2 ani [15].

- *Rufinamid*: tratează crizele atonice și tonico-clonice [17]. FDA a aprobat-o în 2008 pentru tratamentul SLG la copiii cu vârsta peste 4 ani sau la adulți. O caracteristică a rufinamidei este că nu agravează alte tipuri de crize.
- *Felbamate*: tratează în principal crizele atonice și tonico-clonice. Deși este unul dintre primele medicamente aprobate pentru SLG de către FDA (în 1993); este și ultimul folosit și doar dacă celelalte eșuează (are multiple și grave efecte secundare) [6].
- *Soluție orală de cannabidiol (CBD)*: s-a constatat că este utilă în special pentru atacurile de cădere, dar tratează și alte tipuri de crize [18]. Este cel mai recent medicament aprobat de FDA (în 2018) pentru copiii cu vârsta peste 2 ani cu SLG.

Medicamentele precum *vigabatrin*, *zonisamid*, *ethosuximidă*, *clonazepam*, *levetiracetam* au fost de asemenea folosite, dar nu au fost bine studiate în ceea ce privește SLG [15].

*Fenitoina*, *carbamazepina*, *oxcarbazepina*, *gabapentina*, *lacosamida*, *fenobarbital* nu sunt folosite, deoarece pot agrava unele tipuri de crize asociate cu SLG [3]

Există rapoarte care indică că terapia cu corticosteroizi [19] și imunoglobulinele intravenoase (IVIG) [20] pot reduce frecvența crizelor, dar aceste rapoarte nu sunt susținute de studii clinice riguroase.

### ***Non-medicamentos***

*Dieta*. Crizele în SLG adesea sunt refractare la tratamentul medicamentos. Următorul pas este modificarea dietei. Modificări în dietă au fost studiate la copii și adulți și pot reduce crizele și, eventual, dozele de medicamente. Diverse diete care au fost testate cu unele efecte includ dieta ketogenică [21], dieta Atkins modificată [22], și dieta cu indice glicemic scăzut [23].

### ***Chirurgical***

Dacă tratamentul medical și restricțiile dietetice nu au succes, următorul pas în gestionarea SLG este managementul chirurgical [24]. Mai exact, managementul chirurgical este luat în considerare atunci când eșuează primele două medicamente anticonvulsivante. Acesta poate fi sub forma stimulării nervului vag (SNV) sau chirurgiei cerebrale.

- *Stimularea nervului vag (SNV)*: SNV se combină cu terapia medicală și este cel mai util pentru tratarea atacurilor de cădere și a crizelor tonico-clonice [25]. În mod interesant, rezultatele SNV se îmbunătățesc de obicei în timp, spre deosebire de medicamentele anticonvulsivante. SNV poate fi utilă și pentru îmbunătățirea stării de spirit și comportamentului.

- *Chirurgie cerebrală*: Opțiunile chirurgicale includ rezecție, deconectare (corpus callosotomie) și hemisferectomie. În trecut, pacienții cu SLG erau considerați neeligibili pentru chirurgie, deoarece se credea că este un sindrom epileptic generalizat. Cu toate acestea, pacienții cu SLG secundar pot avea o leziune (tuberculi, tumori, malformații) care este sursa activității epileptice și pot fi luați în considerare pentru rezecție. În SLG, crizele tind să afecteze ambele părți ale creierului și deconectarea prin corpus callosotomie este considerată pentru a opri răspândirea crizelor de la o parte la alta. Corpus callosotomie este utilă pentru crizele atonice, tonice și tonico-clonice [26]. De asemenea, adesea se realizează o rezecție limitată sub forma unei corpus callosotomii parțiale [27].

### **Evoluție și prognostic**

SLG persistă în aproape toate cazurile până în viața adultă, iar crizele rămân rezistente la tratamentul medicamentos [28]. Crizele de absență atipice și cele tonice rămân frecvente la adulți, în timp ce crizele atonice adesea se pot stabiliza [29]. 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 [29, 30].

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. In: *Epilepsia*. 2022; 63: 1398-1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
2. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: focus on Lennox- Gastaut syndrome. In: *Epilepsia*. 2018; 59(11):2096– 105

3. Asadi-Pooya AA: Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. In: *Neurol Sci*. 2018, 39:403-414. 10.1007/s10072-017-3188-y
4. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. In: *Epilepsia*. 1997; 38(12):1283-8.
5. Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, et al., EPGP Investigators. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. In: *Epilepsia*. 2013; 54(11):1898-904.
6. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/>
7. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. In: *Nature*. 2013; 501(7466):217– 21
8. Lund C, Brodtkorb E, Øye AM, Røsby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epilepsy Behav*. 2014; 33:18-21.
9. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011 Aug;52 Suppl 5:3-9.
10. Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. In: *Epilepsia*. 2004; 45(Suppl 5):23-6.
11. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. In: *Epilepsy Res*. 2010; 89(2-3):271-7.
12. A.A. Asadi-Pooya. The new International League Against Epilepsy (ILAE) definition of Lennox-Gastaut syndrome: Practical implications and limitations. In: *Journal of Clinical Neuroscience*. 2023; 115: 43–46.
13. Lee YJ, Kang H-C, Lee JS, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. In: *Pediatrics*. 2010; 125(1):e58-66.147.
14. Pillay N, Archer JS, Badawy RAB, et al. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. In: *Neurology*. 2013; 81(7):665-73.
15. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. In: *CNS Drugs*. 2010; 24(5):363-74.
16. Ng YT, Conry J, Mitchell WG, et al. Clobazam is equally safe and efficacious for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome across different age groups: Post hoc analyses of short- and long-term clinical trial results. In: *Epilepsy Behav*. 2015; 46:221-6.
17. Jaraba S, Santamarina E, Miró J, et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. In: *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(1):122-128.
18. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. In: *Lancet Neurol*. 2016; 15(3):270-8.



19. Pera MC, Randazzo G, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. In: *Funct Neurol*. 2015; 30(3):173-9.
20. Mikati MA, Kurdi R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. In: *Epilepsy Behav*. 2010; 17(1):90-4.
21. Caraballo RH, Fortini S, et al. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. In: *Seizure*. 2014; 23(9):751-5.
22. Sharma S, Jain P, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome. In: *J Child Neurol*. 2015; 30(5):576-9.
23. Kim SH, Kang HC, et al. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. In: *Brain Dev*. 2017; 39(8):687-692.
24. Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epilepsia*. 2014; 55 Suppl 4:21-8.
25. Lancman G, Virk M, Shao H, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. In: *Seizure*. 2013; 22(1):3-8.
26. Asadi-Pooya AA, Malekmohamadi Z, Kamgarpour A, et al. Corpus callosotomy is a valuable therapeutic option for patients with Lennox-Gastaut syndrome and medically refractory seizures. In: *Epilepsy Behav*. 2013; 29(2):285-8.
27. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. In: *Epilepsy Behav*. 2008; 13(2):271-8.
28. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long- term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. In: *Epilepsia*. 2000; 41(4):395- 9.
29. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: long- term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. In: *Epilepsy Behav*. 2017; 77:73– 8.
30. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, et al. Long- term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. In: *Epilepsy Res*. 2015; 110:10–9.

## 8. SINDROMUL LANDAU-KLEFFNER

(Capestru Elena, Constantin Olga, Ciupac Silvia, Calcîi Cornelia,  
Hadjiu Svetlana)

**Introducere.** *Sindromul Landau-Kleffner* (SLK) este o encefalopatie epileptică, rară, dependentă de vârstă, care se manifestă de obicei la copiii cu o dezvoltare anterioară normală [1]. Tulburarea este caracterizată prin regresie de limbaj și convulsii și este frecvent asociată cu deficiențe cognitive sociale. SLK, descris în anul 1957 este numit și *afazie dobândită cu epilepsie* pentru a sublinia principalele semne ale acestei boli [2]. SLK debutează între 2 și 8 ani (incidența maximă între 5 și 7 ani) sau rareori mai târziu. Ambele sexe sunt afectate. Antecedentele, istoricul nașterii și examenul neurologic sunt normale. De obicei, nu se observă antecedente familiale de convulsii sau epilepsie.

### **Epidemiologie**

Este dificil de descris o estimare a prevalenței și incidenței SLK. Sindromul Landau-Kleffner, este descris ca serii de cazuri sporadice sau limitate. Din descrierea sindromului, în 1957, nu au fost raportate în literatură mai mult de câteva sute de cazuri. Un studiu epidemiologic a demonstrat că incidența copiilor cu LKS în Japonia a fost de aproximativ 1 la un milion [3] în plus, reiese că bărbații sunt mai afectați decât femeile și că vârsta de referință este între 2 și 8 ani. Cu toate acestea, există și cazuri documentate la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică diagnosticați cu acest sindrom [4].

### **Etiologie**

Etiologia exactă a sindromului Landau-Kleffner este necunoscută. Leziunile structurale ale creierului sunt foarte rare la pacienții cu LKS. Sunt implicați și factorii genetici, SLK prezintă o moștenire complexă, poligenică. Este descrisă mutația genei GRIN2A ce codifică proteina GluN2A, componentă a receptorului ionic pentru NMDA (N-metil-D-Aspartat) [2, 6]. Proteina GluN2A se găsește în concentrație crescută în zonele creierului care sunt implicate crucial în dezvoltarea limbajului și vorbirii, iar receptorii NMDA sunt implicați în zonele care determină procesele de memorare și învățare. *Factorii de mediu* incriminați sunt

infecțiile care ar declanșa un răspuns autoimun cu anticorpi anti-BDNF (factorul neurotrofic derivate din creier) și sechelele postinfecțioase [7, 8].

### **Manifestări clinice**

Prezentarea inițială poate fi cu *afazie* progresivă (40 %), convulsii sau ambele. La copiii cu o dezvoltare normală anterior, noua apariție a afaziei este semnul distinctiv al bolii [2, 9]. În special, afazia se manifestă inițial ca afazie verbală auditivă (afazie receptivă) care precede afazia expresivă, prezentând dificultăți în procesarea sau interpretarea sunetelor verbale și/sau non-verbale. Copiii pot exprima, de asemenea, bolboroseală, neologisme, perseverență verbală sau mutism. În ceea ce privește afazia, prezentarea tipică a sindromului este caracterizată de un copil care, în ciuda dezvoltării neurologice aparent normale, începe să aibă dificultăți în înțelegerea limbajului scris și vorbit. Ulterior, peste zile, săptămâni sau luni, tânărul pacient manifestă dificultăți de expresie împreună cu afectarea limbajului spontan care, la rândul său, devine limitat și alterat. Se mai poate observa următoarele:

- Copiii nu mai răspund la comenzi;
- Exprimă o vorbire telegrafică (propoziții scurte);
- Nu mai articulează cuvintele corect;
- Copilul a uitat unele cuvinte;
- Folosește semne pentru a comunica;

Regresiunea lingvistică este adesea asociată cu deficite cognitive sociale și cu tulburări de comportament, cum ar fi deficitul de atenție, hiperactivitatea, impulsivitatea și tendința de a fi distras. Labilitatea emoțională, anxietatea și depresia, tulburările de somn, afectarea memoriei de lucru (dar nu memoria pe termen lung) și hipersensibilitatea la sunet pot completa acest tablou clinic, care poate fi uneori deosebit de complex [11]. *Convulsiile* nu sunt obligatorii pentru acest sindrom. În 20-30 % din cazuri nu apar convulsii, și, atunci când sunt prezente, sunt rare (pot apărea o singură dată), nocturne sau autolimitante (remisia este frecventă până la vârsta de 10 ani).

Se pot întâlni următoarele tipuri de convulsii:

1. Focale;
2. Absențe atipice;

### 3. Crize atone.

Este important de remarcat faptul că manifestările clinice (afazia) nu sunt strict legate, ca severitate, de convulsii. Unii copii au afazie severă, deși nu au convulsii. Astfel, anume activitatea epileptică (nu convulsiile) corelează cu tulburările de limbaj și severitatea acestora. Convulsiile și anomalia EEG se rezolvă odată cu vârsta în majoritatea cazurilor, totuși tulburările reziduale de limbaj sunt observate în majoritatea (>80 %) și pot fi severe (mai ales dacă debutul este precoce). Diagnosticul este de obicei întârziat, deoarece se crede că copiii au dobândit surditate, regresie autistă sau mutism.

#### *Criterii de excludere:*

- copiii a căror limbaj nu este dezvoltat înainte de apariția crizelor, nu ar trebui să fie luați în considerare pentru acest sindrom;
- copiii cu autism pot prezenta o regresie a limbajului, totuși aceasta are loc de obicei mai devreme (< 2 ani), dezvoltarea anterioară a limbajului este de obicei anormală și regresia limbajului nu este compensată de comunicarea non-verbală.

#### **Diagnosticul**

*Sindromului Landau-Kleffner* se bazează pe anamneză, evaluarea semnelor clinice (afazia, convulsiile și tulburările de comportament) și modificările EEG.

#### **EEG în SLK:**

- *EEG*-ul prezintă activitate epileptiformă de amplitudine mare, unilaterală sau bilaterală, sincrone sau asincrone, preponderent în regiunile temporale-parietale [14, 15].
- În crizele focale, pot apărea modele ictale focale în regiunile temporo-parietale.
- Activitatea EEG devine mai intensă în timpul somnului NREM caracterizată de unde-vârf cu o frecvență de 1,5-2,5 vârfuri/sec, dar aceasta nu este o condiție prealabilă pentru diagnostic. Activitatea de fon este normală sau poate exista o încetinire focală (temporal-parietală) sau difuză (*Fig. 1*).

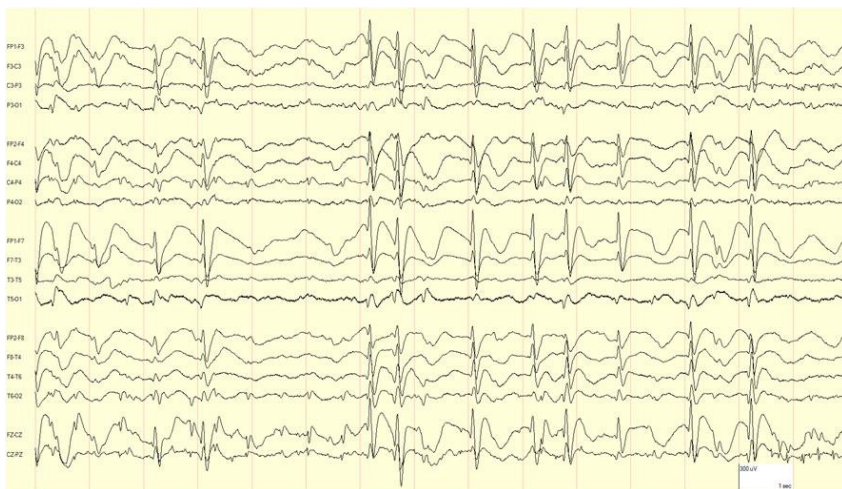


Fig. 1. Înregistrarea EEG în timpul somnului NREM \*ILAE.  
EpilepsyDiagnosis.org

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

**Investigații instrumentale [1, 2]:**

- *Imagistica cerebrală* este de obicei normală, însă efectuarea acesteia este importantă pentru excluderea altor afecțiuni;
- *RMN* - pentru a exclude anomalii structurale (ex. tumori) și analiza volumetrică a țesutului cerebral pentru a observa reducerea volumului ariei cerebrale responsabile de dezvoltarea limbajului;
- *Testare genetică* - mutație în GRIN2A;
- *Audiometria* pentru excluderea deficienței de auz.

**Diagnostic diferențial**

Tabelul 1.

Sindroame cu debut în perioada copilăriei [13]

Sindrom	Incidența maximă	Tipul de criză	EEG	Etiologie	Prognostic	Tratament
Sdr. Lennox-Gastaut	3 - 5 ani	Crize tonice sau absențe atipice, atone. Mai pot	Complexe vârf-undă difuze; lente (<2,5 Hz);	Structurală (malformații cerebrale),	Dezvoltare întârziată înainte de debutul	Farmacorezistență; politerapie cu Felbamate,

		fi: tonico-clonice, mioclonico-atonice, focale, spasme infantile	paroxisme generalizate, rapide - în somn	boli neurocutanate); infecțioasă	convulsiilor antercedente de spasme infantile	Lamotrigină Topiramate; Dietă ketogenică; Stimulare vagală
<b>Sdr. Landau-Klaffner</b>	5 – 7 ani	Crize focale, De absență, Tonico-clonice	Unde-vârf cu o frecvență de 1,5 - 2,5 vârfuri/sec – mai intens în timpul somnului (non-REM)	Moștenire complex, poligenică. Mutația genei GRIN2A	Variabil - comunicare normală/ ușoare deficiențe verbale/ limbaj nefuncțional	Corticosteroizii și MAE (Valproate, clobazam, levetiracetam, etosuximidă)
<b>Epilepsia benignă cu vârfuri centro-temporale (Rolandică)</b>	7 - 8 ani	Mai ales în somn la adormire/trezire-activitate motorie facială unilaterală cu salivare, sunete stranie	Vârfuri macrovoltaie centro-temporale cu unde lente	Structura lă, Genetică	Remisiune până la 13 ani	De luat în considerare în situațiile: crize frecvente, severe, generalizate, declin neurocognitiv, stare de veghe: Carbamazepina/ Oxcarbazepină/ Fenitoină/ VPA/ Levetiracetam/
<b>Encefalopatia Epileptică și de dezvoltare cu vârfuri și unde continue în somn</b>	4 - 5 ani	Focale, tonico-clonice, absențe, atonice	Complexe difuze cu vârfuri și unde continue în somn	Structura lă, Genetică (GRIN2A)	Sechele neurocognitive	VPA, Levetiracetam, Clobazam, Etosuximidă

### Alte Maladii [2]

- Tulburări de spectrul autist (TSA) sunt un grup heterogen de afecțiuni neurologice care apar de obicei înainte de vârsta de 2 ani. Acestea se caracterizează prin deficiențe în comunicarea socială și interese sever restricționate sau modele de comportament repetitive. O minoritate semnificativă a copiilor afectați au un istoric de regresie a dezvoltării care afectează limbajul, funcționarea socială și comportamentală, care

apare de obicei între 18 și 30 de luni. Între 30-40 % dintre copiii cu TSA au scoruri scăzute la testele de inteligență standardizate. Expresia clinică și severitatea TSA variază foarte mult. Rezultatele funcționale ale celor cu TSA sunt îmbunătățite cu intervenții intensive comportamentale și de dezvoltare începând cu viața timpurie.

- Sindromul Rett este o afecțiune rară de neurodezvoltare asociată cu o mutație genetică cunoscută. Apare aproape exclusiv la copii de sex feminin, dar poate apărea foarte rar și la băieți. Sugarii și copiii cu această tulburare se dezvoltă de obicei normal.
- Tulburarea de hiperactivitate și deficit de atenție (ADHD);
- Surditate dobândită.

### **Complicații**

- Tulburări cognitive;
- Tulburări de comportament – hiperactivitate, agresivitate;
- Tulburări de somn;
- Tulburări de limbaj.

### **Tratament**

Deși nu există un consens internațional cu privire la cel mai potrivit tip de terapie, este în general acceptat că terapia ar trebui să înceapă cât mai curând posibil [10].

*Terapia antiepileptică:* de primă linie 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.

Un element crucial îl constituie menținerea comunicării pentru o dezvoltare psihosocială cât mai bună a copilului; astfel, limbajul vizual (precum cel al semnelor) sau alte forme de comunicare alternativă cu antrenament auditiv pot să ofere o stimulare intelectuală foarte valoroasă.

### Alte tratamente:

Terapia cu corticosteroizi - se poate iniția în cazul lipsei unei dinamici pozitive a activității epileptice și tulburărilor de limbaj timp de câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Administrarea de Prednison oral - 1 mg/kg/zi timp de 6 luni sau 2 mg/kg/zi timp de cel puțin trei luni înainte de reducerea treptată a dozei, ar putea fi eficientă pentru îmbunătățirea sau cel puțin stabilizarea limbajului, abilităților cognitive și comportamentale [13]. Utilizarea lor în combinație cu benzodiazepine (BDZ), este recomandată atunci când activitatea epileptică și tulburările de limbaj persistă în ciuda terapiei sus-menționate [14].

Terapia cu imunoglobulină intravenoasă este o alternativă la pacienții refractari la medicamentele antiepileptice și la corticosteroizi, deși rezultatele au fost fără succes [15, 16].

Dietă ketogenică, medicamente care blochează canalele de calciu și amantadina sunt de asemenea unele opțiuni examinate de către cercetătorii [17].

Tratament chirurgical: transecțiuni subpiale multiple în lobul temporal posterior al emisferei dominante reprezintă o abordare chirurgicală care încearcă să întrerupă epilepsia, păstrând în același timp cortexul elocvent [18]. Utilizarea acestei tehnici invazive ar trebui limitată în cazurile severe și farmacorezistente și în cazul dependenței de corticosteroizi sau toxicității acestora.

Este important de reținut că tratamentul trebuie instituit cât mai precoce după stabilirea diagnosticului, pentru a se evita formarea unor deficite de comunicare ireversibile [19].

### **Prognosticul**

SLK este considerat o encefalopatie epileptică benignă și prognosticul variază independent de gradul afaziei. Debutul tardiv al afaziei, durata scurtă a manifestărilor receptive inițiale și fluctuațiile marcate ale performanțelor de vorbire sunt asociate cu un rezultat pozitiv.

Limbajul se îmbunătățește odată cu tratamentul, însă nu deplin. Accesele convulsive prezintă un răspuns foarte bun la medicația antiepileptică, la majoritatea copiilor accesele convulsive cedează sau chiar dispar pe la vârsta adolescenței.



În ceea ce privește tulburarea de limbaj, prognosticul este variabil. Unii ajung la vârsta adolescenței cu o capacitate de comunicare normală, alții prezintă ușoare deficiențe verbale sau un limbaj nefuncțional, în dependență la ce nivel de evoluție a bolii a fost stabilit diagnosticul clinic și cât de prompt și țintit a fost inițiat tratamentul [20].

### **Bibliografie:**

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. 1957. In: *Neurology*. 1998;51(5):124.
2. Maria Rosaria Muzio; Marco Cascella; Yasir Al Khalili. Landau-Kleffner Syndrome. In: *StatPearls*. PMID: 31613525.
3. Bakker DP, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments. In: *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):553-60.
4. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. In: *Brain Dev*. 2014;36(4):284-6.
5. Lesca G, Møller RS, Rudolf G et al. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. In: *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):41-47.
6. Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. In: *Brain*. 2019;142(1):80-92.
7. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. In: *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):685-702.
8. Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. In: *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 3(Suppl 3):5-11.
9. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. In: *Seizure*. 2014;23(2):98-104.
10. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. In: *Clin Neuropsychol*. 2011;25(6):963-88.
11. Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. In: *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):247-53.
12. Besag FMC, Vasey MJ. Social cognition and psychopathology in childhood and adolescence. In: *Epilepsy Behav*. 2019;100(Pt B):106210.
13. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and

- Definitions. In: *Epilepsia*. 2022; 63: 1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
14. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. In: *Pediatr Neurol*. 2005;32(5):300-6.
  15. Escobar Fernández L, Coccolo Góngora A, Vázquez López M, Polo Arrondo AP, Miranda Herrero MC, Barredo Valderrama E, Castro de Castro P. [Continuous spike-waves during slow-wave sleep: Experience during 20 years]. In: *An Pediatr*. 2019;91(3):180-188.
  16. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. In: *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 7:55-8.
  17. Wilson RB, Eliyan Y, Sankar R, Hussain SA. Amantadine: A new treatment for refractory electrical status epilepticus in sleep. In: *Epilepsy Behav*. 2018; 84:74-78.
  18. Downes M, Greenaway R, Clark M, Helen Cross J, Jolleff N, Harkness W, Kaliakatsos M, Boyd S, White S, Neville BG. Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression. In: *Epilepsia*. 2015;56(11):1760-6.
  19. Kheder A, Wongwiangjunt S, Kotagal P. Comment on outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression. In: *Epilepsia*. 2016;57(4):674.
  20. Camfield P, Camfield C. Regression in children with epilepsy. In: *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 96:210-218.

USMF „Nicolae Testemițanu”

**Centrul Editorial-Poligrafic Medicina**

Formatul hârtiei 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Tiraj: 330 ex.

Coli de autor: 7,5 Comanda nr. 340

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165