

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Nineli Revenco^{1,2}
EPILEPSIILE COPILULUI: PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco),

² IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

ACTUALITIES IN THE EPILEPSIES OF CHILD: PARTICULARITIES OF THE DIAGNOSTIC
IN THE LIGHT OF MODERN CLASSIFICATION.

Keywords: epilepsy (EP), epileptic syndrome (ES), definition, classification, crisis, seizures type.

Introduction. Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children, which may be associated with neurodevelopmental disorders.

The aim of the research: Appreciation of the epileptic seizures type and epileptic syndrome or epilepsy diagnostic, referring to seizures type or etiological factor; according to modern classification of these nosological entities.

Methodology. 259 medical records of children aged from 0 to 5 years, confirmed with the diagnosis of epilepsy (retrospective study), with seizures type and disease form assessment purpose (according to the classification of epilepsies and epileptic syndromes, ILAE 2017). Additional examinations (analyzed): neurological testing, electroencephalography evaluation, CT and/or MRI imaging of the brain, metabolic or genetic tests. Statistic processing: t-student test and the confidence index 95_{cr}

The obtained results. The modern classification of epilepsies and epileptic syndromes, as well as the performed examinations allowed the identification of the epileptic seizures type (generalized seizures prevailed - 211 (81.5%; 95_{cr} 79.09-83.91), comparing with the focal ones - (18.5%; 95_{cr} 16.09-20.91). In many cases epileptic syndromes were suspected, for example Ohtahara, Aicardi, West, Dravet etc. Imaging and genetic examinations confirmed the prevailed structural-metabolic epilepsies (50.6%; 95_{cr} 47.49-53.71). However, a part of the epilepsies etiologies remained unclear (31.7%; 95_{cr} 28.81-34.59). **Conclusions.** Diagnostic of epilepsy is a difficult process. The recommended steps by ILAE (2017) in order to put the diagnosis of epilepsy are necessary to respect: (1) convulsion recognition; (2) classification of the epilepsy according to the crisis type; (3) confirmation of the epileptic syndrome; (4) the epilepsy classification based on its etiology. Additional examination will promote information about the etiology of epilepsy as well as the manner of treatment selection.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТИ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический синдром, определение, классификация, припадок, тип припадка

Введение. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, встречающихся у детей, которая может быть связана с нарушениями развития со стороны нервной системы.

Цель исследования. Определение типа приступа и подтверждение диагноза эпилептического синдрома или эпилепсии, в зависимости от типа эпилептического приступа или этиологического фактора, в соответствии с современной классификацией этих нозологий.

Методология исследования. Были подвергнуты анализу 259 историй болезни детей в возрасте от 0 до 5 лет, с подтвержденным диагнозом – эпилепсия (ретроспективное исследование), с целью оценки типа кризиса и формы заболевания (в соответствии с современной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов). Дополнительные исследования (проанализированные): неврологическое тестирование, оценка электроэнцефалографии, визуализация с помощью КТ и/или МРТ головного мозга, метаболические или генетические тесты. Статистический анализ: тест t-student и коэффициент достоверности 95_{cr}

Полученные результаты. Современная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов, а также результаты обследования позволили идентифицировать тип припадка (генерализованные припадки преобладали, 211 (81,5%; 95CI 79.09-83.91), по сравнению с фокальными – 48 (18,5%; 95CI 16.09-20.91). Во многих случаях подозревали эпилептические синдромы, такие как: Отахара, Айкарди, Веста, Драве и т.д. Дополнительные анализы (ЭЭГ, МРТ и генетические исследования) помогли в подтверждении структурально-метаболических и других эпилепсий, которые преобладали (50,6%; 95CI 47.49-53.71). Тем не менее, в некоторых случаях этиология эпилепсии остается неясной (31,7%; 95CI 28.81-34.59). Выводы. Диагностика эпилепсии сложный процесс. Рекомендованные шаги (ILAE 2017 г.) по подтверждению диагноза эпилепсии должны следовать: (1) признание припадка; (2) классификация эпилепсии по типу припадка; (3) подтверждение эпилептического синдрома; (4) классификация эпилепсий основанной на этиологии. Дополнительные исследования помогут в распознавании этиологии эпилепсии, а также, в выборе метода лечения.

Introducere. Epilepsia reprezintă o cauză 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 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” în concordanță cu un uz comun de cei mai mulți epileptologi.

Crizele epileptice sunt cele mai frecvente manifestări neurologice întâlnite la copil. Între 4% și 10% dintre copii prezintă cel puțin o criză convulsivă în primii 16 ani de viață [4]. Prevalența epilepsiilor în rândul populației pediatrică este de 4-6 cazuri/1000 copii [5]. Incidența cea mai crescută este întâlnită la copiii sub vârsta de 3 ani [6], relaționând cu vârsta: între 1 și 12 luni - 145,8; între 1 și 5 ani - 62,1; între 5 și 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) [7].

Odată cu progresele semnificative în Neurobiologie și Neurogenetică s-a modificat înțelegerea despre apariția crizelor epileptice și despre dezvoltarea acestei boli. 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.

Scopul studiului precăutarea diagnosticului de sindrom epileptic sau de epilepsie în funcție de tipul crizei sau de factorul etiologic determinant, în conformitate cu clasificarea modernă a acestor entități nosologice.

Material și metodă.

Pacienți. În calitate de material de studiu au fost examinate 259 fișe medicale (studiu retrospectiv) a copiilor, cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani, aflați sub supraveghere cu diagnosticul „epilepsie”. Din acestea, 82 (31.7%) de cazuri au fost diagnosticați cu forme de boală neprecizată. Toate cazurile au fost supuse unei analize prompte cu scop de apreciere a formei de boală în corespundere cu clasificarea ILAE a epilepsiilor și sindroamelor epileptice. Copiii au fost supravegheați de către specialistul neurolog pediatru pe parcurs a 1-4(ani)±11 luni, la diverse instituții medicale din RM.

Metode de studiu. Toți copiii au fost supuși unui examen neurologic complex (pe perioada de supraveghere) prin următoarele metode: metoda neurologică standard, aprecierea gradului de neurodezvoltare (scor Denver II), evaluare electroencefalografică (EEG), examen imagistic prin CT și/sau IRM cerebrală, consiliere genetică (în unele cazuri), teste metabolice și genetice. Datele au fost prelucrate statistic prin testul de semnificație (t-student), aprecierea coeficientului de încredere 95_{CI}.

Rezultate. Pacienții au fost divizați în funcție de tipul crizelor și forma nosologică a epilepsiei sau al sindromului epileptic (tab. 1, 2). Rezultatele EEG au permis aprecierea tipului de modificări bioelectrice carea au acompaniat tipul crizei și forma epilepsiei (în funcție de tipul crizei).

Printre EP au prevalat formele generalizate – 211 (81,5%; 95_{CI} 79,09-83,91), comparativ cu cele focale – 48 (18,5%; 95_{CI} 16,09-20,91). Cele mai frecvente crize întâlnite printre EP, și anume cele generalizate, au respectat topografia lezională cerebrală și au caracterizat vârsta la care au apărut (imaturitate cerebrală și tendința de generalizare a focarului epileptic la vârstele mici). Nu excludem faptul că în unele cazuri debutul focal anterior generalizării a rămas neobservat.

Accese focale s-au asociat cu următoarele modificări bioelectrice cerebrale (intercritic): vârf-undă ascuțită, undă lentă cu localizare preferențial temporal anterior, descărcări generalizate din focarul frontal. În perioada critică au fost prezente următoarele modificări: vârfuri, unde ascuțite, ritm lent, suprimarea traseului, unde lente ritmice, activitate rapidă (10–30 c/s). 25 copii la debutul

**Repartiția epilepsiilor și sindroamelor epileptice în funcție de tipul crizelor convulsive
(Nivel I și II de diagnostic), (abs., %)**

N/o	Tipul crizelor	Forma epilepsiei în funcție de tipul crizei	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
1	Clonice	Generalizată	31	12	9,98-14,02
2	Tonice	Generalizată/focală	40	15,4	13,15-17,65
3	Tonico-clonice	Generalizată	46	17,8	15,43-20,17
4	Mioclonice	Generalizată	33	12,7	10,63-14,77
5	Mioclonic-tonico-clonice	Generalizată	27	10,4	8,5-12,3
6	Spasme epileptice	Generalizată/focală	34	13,1	11-15,2
7	Focale bilaterale	Focală	25	9,7	7,87-11,53
8	Focale cu dereglarea nivelului de conștiența	Focală	23	8,9	7,13-10,67
Total:			259	100.00	100.00

EP au prezentat trasee EEG lateralizate, care au evoluat spre activitate generalizată. **Accesele tonice** s-au manifestat prin trasee de fond lente cu vârfuri multifocale, unde ascuțite și paroxisme de vârf-undă neregulate. În perioada critică, traseele EEG erau dominate de descărcări bilaterale, sincrone de vârfuri (10–25 c/s), marcate de voltaj mediu spre mare, predominant frontale, periodic aplatizare sau cu desincronizare a traseului, multiple vârfuri-undă, sau predominant activitate lentă. **Accesele clonice** s-au prezentat cu trasee dominate de spike-uri și unde lente (intercritic). Deoarece crizele clonice sunt specifice sugarilor mici sau pot fi prezente la debutul EP, uneori acestea au rămas neobservate. După discuția cu părinții, am constatat prezența unor astfel de crize. **Accesele tonico-clonice** s-au înregistrat cu trasee EEG caracterizate prin prezența patternurilor (intercritic) unei EP generalizate. În perioada critică, traseele s-au caracterizat prin aspect electric particular, în funcție de faza tonică sau clonică. **Accesele mioclonice** au fost depistate cu trasee EEG de tipul descărcărilor generalizate vârf-undă, polivârf-undă sau polispikes-urilor atât în perioada critică, cât și în cea intercritică. **Accesele mioclonic-tonico-clonice** s-au prezentat cu trasee EEG diverse, în

funcție de tipul crizelor preexistente. Traseele EEG în **spasmele epileptice** au fost marcate prin hipsaritmie tipică sau modificată.

IRM cerebrală deseori rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor structurale nefavorabile la copiii de vârstă mică, care deseori corelează cu severitatea clinică a leziunii. Depistarea timpurie a handicapului de viitor este importantă în cazul selecției copiilor pentru intervenții în timp util, care pot fi posibile în viitorul apropiat.

Această metodă permite aprecierea cu exactitate a topografiei și a gradului de extindere a leziunii. Totodată, pune în evidență dereglările de maturizare a țesutului nervos și gradul de severitate a modificărilor. În acest mod, IRM permite vizualizarea rezultatelor ischemiei și dezvoltarea anormală a țesutului cerebral. Cu toate acestea, până la luarea deciziei privind utilizarea IRM, este important să se analizeze subiectul din punct de vedere clinic și prin alte tehnici de examinare.

Rezultatele examenului imagistic, dar și testele metabolice și genetice au permis diferențierea etiologică a epilepsiilor. În unele cazuri, diagnosticul s-a presupus în funcție de tipul leziunilor.

Tabelul 2.

Repartiția epilepsiilor în funcție de etiologie (abs., %)

N/o	Vârsta copilului	Forma epilepsiei sau sindromului epileptic	Abs.	P±ES (%)	95 _{CI}
1	0-28 zile	1. Epilepsia neonatală familială benignă	4	1.5	0,73-2,27
		2. Encefalopatie mioclonică precoce (presupus)	1	0.4	0.01-0.79
		3. Sindromul Ohtahara (presupus)	2	0.8	0.26-1.34
2	1-12 uni	1. Epilepsia de vîrstă fragedă cu crize focale migratorii (presupus)	3	1.2	0.54-1.86
		2. Sindromul West	5	1.9	1.5-2.75
		3. Epilepsia mioclonică a sugarului	4	1.5	0,73-2,27
		4. Epilepsia infantilă benignă	3	1.2	0.54-1.86
		5. Epilepsia infantilă familială benignă	3	1.2	0.54-1.86
		6. Sindromul Dravet (confirmat)	2	0.8	0.26-1.34
		7. Encefalopatia mioclonică în tuburări neprogressive	2	0.8	0.26-1.34

3	1-5 ani	1. Convulsii febrile plus (presupus)	2	0.8	0.26-1.34
		2. Epilepsia cu crize mioclonic-atonice	2	0.8	0.26-1.34
		3. Epilepsia benignă cu spike-uri centrotemporale	3	1.2	0.54-1.86
		4. Epilepsia nocturnă autosomal-dominantă de lob frontal	2	0.8	0.26-1.34
		5. Epilepsia occipitală cu debut tardiv			
		6. Epilepsia cu absențe mioclonice	1	0.4	0.01-0.79
		7. Sindromul Lennox-Gastaut	3	1.2	0.54-1.86
		8. Encefalopatia epileptică cu spike-unda continuă în timpul somnului	2	0.8	0.26-1.34
4	La toate vârstele	Epilepsii structural-metabolice	131	50,6	47.49-53.71
		Epilepsii neprecizate	82	31.7	28.81-34.59
Total	EP și SE		259	100.00	100.00

Discuții. În anul 2009 Liga Internațională de Combateră a Epilepsiei (ILAE) a format un grup de lucru, constituit din experți în domeniul epilepsiei (EP) și epileptologiei, care a avut drept scop elaborarea unui protocol unic actualizat privind clasificarea relevantă a epilepsiilor. Obiectivul principal al acestei revizuirii a fost de a explica procesul existent până în prezent și planul de viitor vizavi de EP și sindroamele epileptice (SE), precum și de a invita specialiștii din domeniu în continuare la discuții despre termenii și conceptele nou propuse. Scopul revizuirii clasificăției a deschis unele căi noi de a actualiza comunitatea cu privire la activitatea desfășurată de către grupul operativ privind clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice.

Berg AT și Scheffer IE relatează că bazele concepționale și terminologia clasificării crizelor epileptice și epilepsiilor s-au bazat pe ideile dezvoltate de aproape un secol în urmă. Grație dezvoltării progreselor tehnologice și științifice majore din ultimii ani, EP a beneficiat pe deplin de cunoștințe care revoluționează înțelegerea fiziopatologiei și tratamentului epilepsiilor, din care motiv este necesar să ne schimbăm gândirea noastră clinică, la fel, și să ne decidem de vocabularul mai vechi în abordarea acceselor convulsive. Termenii și conceptele noi incluse vizavi de etiologie și tipurile de crize se fac resimțite în recomandările propuse de grupul de lucru ILAE [8].

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, este unul din scopurile prezentei clasificări [9].

Să ne reamintim unele definiții referitor la unii termeni ce definesc EP:

1. Criza epileptică reprezintă un eveniment tranzitoriu caracterizat prin semne și/sau simptome clinice datorat unei activități anormale, excesive și hipersincrone a unui grup de neuroni cerebrali din substanța cenușie, cu sau fără pierderea stării de conștiință.

2. Sindromul epileptic este o tulburare epileptică, caracterizat printr-un complex de semne și simptome, care definesc o condiție epileptică unică.

3. Epilepsia este o afecțiune neurologică croni-

că a creierului, plurietiologică, caracterizată printr-o predispoziție durabilă a acestuia de a genera crize epileptice, care se produc spontan și de criteriu evolutiv, care rezultă din descărcări electrice neuronale paroxismale, necontrolate, cu sediu în substanța cenușie a SNC, urmate de consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale. Această definiție a epilepsiei implică apariția cel puțin a unei crize epileptice [10].

4. Status-ul epilepticus reprezintă persistența sau repetitivitatea convulsiilor clinice sau electrice 5 minute și mai mult, conștiința fiind abolită, cu persistența între episoadele de convulsii subintrante a stării de obnubilare. Riscuri: obstrucția căilor aeriene, acidoză, hipotensiune, hipertermie, edem cerebral, hipoglicemie, alterarea funcțiilor SNC [11].

Crizele epileptice se manifestă sub forma unor contracții violente, involuntare și sacadate ale mușchilor, adesea însoțite de pierderea conștiinței. Crizele repetate pot fi cauzate de o formă de epilepsie. Criza poate avea loc pe fonul unui creier sănătos, în anumite circumstanțe. Acestea se pot croniciza, devenind repetitive, pe un anumit fon premorbid (traume, infecții, ictusuri, anomalii de dezvoltare ale SNC).

Crizele pot fi:

- provocate,
- neprovocate,
- ocazionale.

Riscul de recurență este de 45% în cazul unei crize neprovocate. După 2 accese neprovocate riscul crește la 70%.

Crizele provocate sunt “acute simptomatice”, simptome ale unei patologii definite.

Factori provocatori:

- Patologiile acute ale SNC (ictus, traumatism, infecții, SM – acutizarea, MAV – hemoragii) + intervenții chirurgicale în perioada de 7 zile.

- Patologii sistemice inclusiv toxice și metabolice (de exemplu – hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, insuficiența renală, hepatică acută).

- Administrarea substanțelor toxice, narcotice, alcoolului, unor medicamente.

- Sevraj de medicamente, alte substanțe.

- Convulsii febrile [8].

Criza neprovocată apare în absența factorului potențial provocator ori în afara intervalului stabilit pentru apariția crizelor acute simptomatice.

Crize ocazionale sunt niște crize izolate ce apar la o persoană care nu este epileptică, fiind provocate de un factor sau de un grup de factori identificabili. Crizele “ocasionale” nu sunt patologice. Apar fără o cauză apreciabilă. Definirea lor este importantă pentru modul în care se va gândi terapia. Indică un risc de dezvoltare a epilepsiei.

Definiția EP propusă în anul 2005 a suportat unele modificări. Documentele în vigoare abordează subiecte care oferă definiții noi pentru aprecierea EP și un limbaj comun pentru comunitatea internațională. Comisia de clasificare și terminologie a EP (2009-2013) a urmat politica și a prezentat o propunere de a rafina conceptul vizavi de EP. Peste definiția EP s-a intervenit timp de 3 ani. Aceasta, în mare măsură, s-a modificat, sub influența referențelor din comunitatea globală. A fost clar că a existat o lipsă de claritate cu privire la un număr mare de probleme legate de EP [12].

Astfel, recunoașterea bolii epileptice s-a bazat pe definiția operațională (practică) propusă de experții ILAE, formulată în anul 2014, care propune ca EP să se considere o patologie a creierului definită prin oricare din următoarele condiții:

1. Minim două crize neprovocate (sau reflexe) la distanță temporală mai mare de 24h una de alta, care apar fără o cauză clară;

2. O criză neprovocată (sau reflexă) și probabilitatea unei crize ulterioare similare riscului recurenței generale (cel puțin 60%), după două convulsii neprovocate, în următorii 10 ani;

3. Diagnosticul unui sindrom epileptic [3, 12].

În lucrarea noastră definiția propusă ne-a ajutat să clasificăm accesele convulsive în corespundere cu cerințele internaționale vizavi de această boală a creierului.

Deoarece baza fundamentală a EP nu este bine înțeleasă și epilepsiile nu pot fi clasificate științific, spre

deosebire de multe alte domenii ale medicinei [13], grupul operativ al ILAE a elaborat un protocol pentru dezvoltarea unui demers actualizat privind clasificarea relevantă a epilepsiilor. Obiectivul principal al acestei revizuirii a fost de a explica procesul existent până în prezent al clasificării epilepsiilor și planul de viitor, precum și de a invita în continuare specialiștii la discuții vizavi de termenii și conceptele nou propuse. Scopul ultimei revizuirii a clasificății epilepsiilor a deschis unele noi căi de a sensibiliza comunitatea cu privire la activitatea desfășurată a grupului operativ privind clasificarea EP și SE [9].

Utilizarea în continuare a unei clasificății depășite (din aa.1981, 1989) pentru diagnosticarea epilepsiilor și a sindroamelor epileptice este un lucru inutil, scriu unii autori. Mergând în pas cu timpul, este complicat să rămânem indiferenți față de progresele semnificative în Neurobiologie și Neurogenetică, care au modificat înțelegerea noastră despre apariția crizelor epileptice și a bolii. Clasificarea actualizată enunță un concept modern privitor la epileptogeneză, făcând-o relevantă în practica clinică, totodată și un instrument de comunicare între clinicieni, dar și pentru domeniile de cercetare [12].

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 [9]. 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 [8, 15] (figura 1).

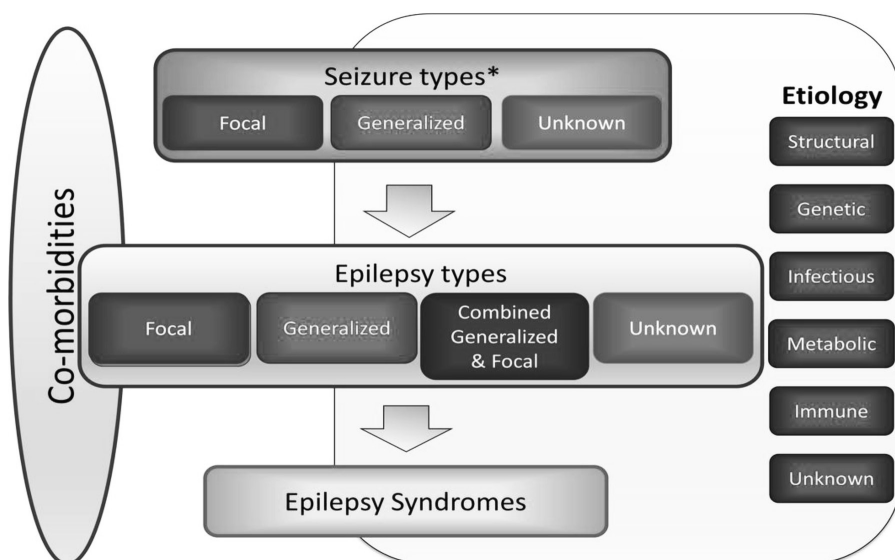


Fig. 1. Clasificarea epilepsiilor (ILAE 2017): Clasificare și terminologie [15].

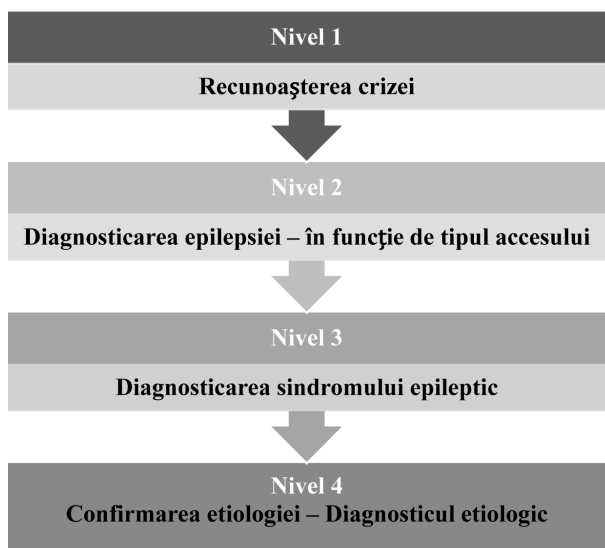


Fig. 2. Protocolul epilepsiei (2017) – etapizarea diagnosticării epilepsiilor (pași succesivi) [15]

Deoarece baza fundamentală a EP nu este bine înțeleasă și acestea nu pot fi clasificate științific, 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 [13]. O astfel de abordare a fost, de asemenea, concepută pentru a promova flexibilitatea în clasificarea EP. Scopul a fost de a merge pe calea posibilității utilizării oricăror particularități sau proprietăți (de ex., trăsăturile EEG sau o serie de alte caracteristici) [8].

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 (figura 2, tab. 4), propunând etapizarea diagnosticului epilepsiilor [15].

Tabelul 4.

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.

Odata cu stabilirea punctului de vedere clinic (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 [9]. 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.

În anul 2010 grupul de lucru ILAE redenumeste SE în sindroame electroclinice. A fost propusă o clasificare utilă a sindroamelor electroclinice și a altor epilepsii (tab. 5).

Tabelul 5.

Sindroame electroclinice și alte epilepsii (ILAE classification report 2010)

1	A) Tipurile de criză (generalizate, focale și nespecificate/necunoscute)
2	B) Sindroame electroclinice și alte epilepsii (entități clinice, care corespund unui număr de caracteristici electroclinice stricte, în funcție de vârsta de debut : la nou-născut, în copilăria fragedă, la copil, la adolescență, la adult) și mai puțin specifice vârstei
3	(C) Constelații distinctive (în plus față de sindroame electroclinice, există un număr de entități, care reprezintă constelații clinic specifice pe baza unor leziuni specifice sau altor cauze)
4	(D) Epilepsia atribuită și determinată de cauze structural-metabolice (epilepsii secundare unor leziuni structurale sau metabolice, care nu corespund criteriilor unor modele electroclinice specifice)
5	(E) Epilepsia de cauze necunoscute

În anul 2016 au fost introduse următoarele terminologii suplimentate:

(F) Condiții cu crize epileptice care tradițional nu sunt diagnosticate ca o **formă de epileptie în sine** (crize neonatale benigne; crize febrile) [3]. Totodată, conform convenției clasificatorului se recomandă redenumirea «Sindroamelor electroclinice» în «Sindroame epileptice» [14].

Această schemă a fost considerată un mecanism de pornire pentru continuarea procesului de realizare a unei clasificări științifice mai exacte.

Un demers complex al ILAE este manualul editat în a.2017, care conține clasificarea tipurilor de convulsii oferă îndrumări cu privire la modul de angajare a clasificării epilepsiilor. Cu detalii este expusă semiologia convulsiiilor. Alterarea gradului de conștientizare în timpul oricărui tip de acces este importantă pentru aprecierea tipului de criză. «Manualul utilizatorilor» –

ILAE 2017 va sprijini adoptarea noului sistem privitor la EP și SE [14].

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. 6).

Tabelul 6.

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 epileptice
1	Redefinirea definiției epilepsiei
2	Clasificare nouă a crizelor epileptice
3	Revizuirea clasificației epilepsiilor și sindroamelor epileptice
4	Etapizarea diagnosticării epilepsiilor și sindroamelor epileptice (4 Nivel-uri de diagnostic)
5	Termenul « criză focală » înlocuște termenul « criză parțială »
6	Termenul « criză focală cu componente motorii sau autonome vizibile » înlocuște « criză parțială simplă »
7	Termenul « criză focală cu dereglarea nivelului de conștiența » înlocuște « criză parțială complexă »
8	Termenul « criză epileptică bilaterală » înlocuște « convulsii secundare generalizate »
9	Termenii « discognitiv », parțiale simple, parțiale complexe, psihice și generalizat secundar au fost eliminați
10	Nivelul stării de conștiență (anterior nu se utiliza pentru clasificare) este utilizat ca un clasificator pentru convulsiiile focale (în funcție de gradul de alterare a stării de conștiență)
11	Au fost adăugate unele noi tipuri noi de criză. Termenii listați nu se utilizau anterior. (1) Crize generalizate : absențe cu mioclonia pleoapei, absență mioclonică, mioclonic-atonă, mioclonic-tonico-clonic, spasme epileptice. (2) Noi tipuri de crize focale 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 tipul crizei . 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: « epilepsie generalizată și/sau focală » și « epilepsie necunoscută/nescificată generalizată și/sau focală »
14	Redefinirea termenului « sindroamele electroclinice » în « sindroame epileptice »
15	Introducerea termenului « constelații distinctive » (pentru specificarea implicațiilor terapeutice)
16	Clasificarea etiologică a epilepsiilor
17	Introducerea termenilor : EP genetică, structurală, infecțioasă, metabolică, traumatică, imună, necunoscută
18	Termenul « criptogen » a fost înlocuit cu « necunoscut ». Tipurile cu debut necunoscut pot avea caracteristici care pot fi în continuare clasificate
19	În clasificare au fost introduse comorbiditățile

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 v-a 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 [9].

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 în minte o en-

titate specifică, chiar dacă uneori există variate subcategorii. 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. [9].

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 facă eforturi pentru a face 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 [9]. În publicația Comisiei ILAE din 2010, se sugerează

că termenii “focal” și “generalizat” să fie rezervați pentru tipul accesului, mai degrabă decât pentru EP în sine [13]. Ulterior, grație experiențelor în practica clinică în ceea ce privește utilitatea termenilor «Epilepsii focale» și «Epilepsii generalizate», se propune restituirea acestor termeni, cu avertismentul că utilizarea lor nu ne oferă o Clasificare dihotomică, în care

ar putea fi incluse toate epilepsiile [8]. Prin urmare, au fost adăugate categoriile de «Epilepsie generalizată și/sau focală» și «Epilepsie necunoscută/neprecizată generalizată și/sau focală» [9].

Clasificarea tipurilor de criză a suportat modificări substanțiale, astfel că, în anul 2017 a fost propusă o clasificare actualizată a acestora (tab. 7) [14].

Tabelul 7.

Clasificarea tipurilor de criză (ILAE 2017) [14]

Accese Focale		Accese generalizate		Accese necunoscute/neprecizate
Conștient	Inconștient	Motorii		Motorii
Accese motorii a) automatisme b) atonice c) clonice d) spasme epileptice e) hiperkinetice f) mioclonice g) tonice		a) tonico-clonice b) clonice c) tonice d) mioclonice e) mioclonic-tonic-clonice f) mioclonic-atonice g) atonice h) spasme epileptice		a) tonico-clonice b) spasme epileptice
Accese nonmotorii a) autonome b) tulburări comportamentale c) cognitive d) emoționale e) sensoriale		Nonmotorii (absențe) a) tipice b) atipice c) mioclonice d) cu mioclonia pleoapelor		Nonmotorii c) tulburări comportamentale
Focale bilaterale tonico-clonice				Inclasabile

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 conștiența clară, afectată sau neclară și cu crize bilaterale tonico-clonice. 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 conștiență (tabelul 8). Starea de conștiență este importantă 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.

Tabelul 8.

Tipuri de crize focale

N/o	Motorii	Automatisme	Emoționale sau afective	Autonome	Cognitive	Senzoriale
1	astatice	agresiune	agitație	asistolă	acalculie	auditive
2	disartrie	manuală	furie	bradicardie	afazie	gustative
3	distonic	oro-facială	anxietate	răceală	insuficiență de	olfactive
4	postura lui scrimier	perseveranță sexuală	plâns	montare	atenție	somato-vestibulare
5	hipomotorii	dezinhibare	frică	înroșirea feței	deja vu	vestibulare
6	hipokinetice	dezinhibare	râs (gelastice)	gastrointestinale	disfazie	vizuale
7	hipomotorii	vocalizare	paranoia	căldură	halucinații	
8	necoordonare	mersul pe jos / alergare	plăcere	hiperventilație	iluzii	
9	jacksoniene			hipoventilației	tulburări de	
10	paralizie			greață sau vărsături	memorie	
11	pareză			paloare	neglijare	
12	pedalare			palpitații	gândire forțată	
13	împingere			piloerecție	insuficiență de	
14	pelvine				reacție	
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 conștiință, localizarea etc.) se face importantă pentru diagnosticul diferențial, studii randomizate, tratament chirurgical, descrierea lor nu e interzisă.

Exemple de descriere a crizelor focale:

1. Fără dereglarea nivelului de conștiință (*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 conștiință – “discognitive” (*în loc de parțiale complexe*);

5. Care evoluează spre criza convulsivă bilaterală (*în loc de secundar generalizate*).

Crizele generalizate, se încep dintr-un focar și se răspândesc rapid bilateral, 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) absențe atipice. Sunt determinate de contracții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte [12].

Descrierea tipului de criză :

Crizele tonico-clonice, sunt contracții bilaterale simetrice tonice, apoi contracții clonice bilaterale. Pe traseul EEG se înregistrează – descărcări de vîrfuri, cicluri vîrf-undă sau polivîrf-undă bilaterale și simetrice în toate derivațiile.

Crizele clonice, sunt secuse musculare clonice bilaterale, ritmice cu frecvența de 2-3 Hz, frecvent asimetrice care încetinesc progresiv și au durată variabilă. Pe traseul EEG se înregistrează – descărcări polivîrf-undă și vîrf-undă bilaterale, neregulate.

Crizele tonice, sunt contracții musculare susținute și difuze, cu durată de secunde până la minute, fiind asociate cu tulburări vegetative și alterarea stării de conștiință. Interesează de obicei musculatura extremității cefalice și mușchii axiali ai centurilor și membrilor. Pe traseul EEG se înregistrează – trasee cu polivîrfuri.

Crizele mioclonice, sunt contracții spontane, involuntare a unui mușchi sau grup de mușchi, membrilor și trunchiului, care pot determina cădere. Pierderea conștiinței nu apare obligatoriu. Pe traseul EEG se înregistrează – trasee cu descărcări de polivîrf-undă bilaterale, apar sincron.

Crizele atonice, sunt 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. EEG înregistrează trasee cu vîrfuri lente, neregulate.

Spasmele epileptice sunt determinate de contracții axiale ale membrilor, pot fi crize în flexie, în extensie și mixte. Incluz spasmele infantile, dar deoarece spasmele pot continua sau chiar în unele cazuri apar *de novo* după vârsta infantilă, a fost ales termenul mai general de “*spasme epileptice*”. Crizele evoluează cu tulburarea conștiinței și sunt mult mai frecvente în perioada de veghe decât în somn; deseori se asociază cu retard mental și întârziere psihomotorie; se determină un traseu bioelectric EEG specific, care acompaniază crizele sub formă de hipsaritmie tipică sau modificată.

Absențele tipice au debut brusc, evoluează cu pierdere completă a conștiinței (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, EEG – complexe vîrf-undă de 3 cicluri pe secundă, bilaterale, sincrone cu debut și sfîrșit brusc pe un traseu de fond normal. Acest tip de criză nu apare *de novo* la adult (pseudoabsență).

Absență atipică are debut mai lent, avînd durată de 20-60 sec., evoluează cu dereglarea incompletă a conștiinței, miclonii, atonie, automatisme ale membrilor, semne asociate: căderea capului, a trunchiului, clonii asimetrice și fenomene vegetative, EEG – complexe vîrf-undă sub 3 cicluri pe secundă și vîrfuri care încep și se sfîrșesc progresiv. Activitatea de fond este anormală. Acest tip de criză se poate manifesta și după vârsta de 20 ani.

Crizele nespecifice, pot fi motorii și nonmotorii, totodată crizele pot fi inclasabile [12].

Exemple de diagnostic la acest nivel:

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

La nivelul următor (**Nivel 3**), scopul trebuie să fie de a identifica un sindrom epileptic, este o etapă la care se face un diagnostic de sindrom epileptic.

Sindromul epileptic 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 absență a copilăriei, EP mioclonică juvenilă și EP benignă cu spike-uri centrotemporale [8]. Adesea aceste caracteristici sunt dependente de vîrstă, cum ar fi vîrsta la care a debutat și vîrsta 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 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 [15].

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.

Sindroamele epileptice pot fi:

- **Sindromul epileptic benign** este caracterizat de prezența crizelor epileptice ce sunt ușor de tratat sau care nu necesită tratament și care se remit fără sechele.

- **Sindromul epileptic idiopatic** considerat a fi genetic și de obicei dependent de vârstă, este un sindrom ce constă numai din epilepsie, fără leziuni structurale cerebrale și fără alte semne sau simptome neurologice.

- **Sindromul epileptic simptomatic** este un sindrom în care crizele epileptice sunt rezultatul unei leziuni difuze sau focale, evolutive sau fixe a SNC, obiectivată clinic printr-un deficit neurologic și biologic printr-o anomalie evidențiable neuroimagic.

- **Encefalopatia epileptică** este definită ca o condiție în care deteriorarea cognitivă, senzorială și/sau motorie este considerată o consecință a activității epileptice.

Sindroamele epileptice sunt specificate în funcție de vârstă: perioada neonatală, perioada sugarului (1-12 luni), perioada copilului între 1-12 ani, perioada adolescentului (13-18 ani) [13, 16].

I. Sindroame epileptice neonatale:

- (1) Epilepsia neonatală familială benignă
- (2) Encefalopatie mioclonică precoce (sdr. Aicardi)
- (3) Sindromul Ohtahara (OS)

II. Sindroame epileptice ale sugarului:

- (1) Epilepsia de vârstă fragedă cu crize focale migratorii
- (2) Sindromul West (WS)
- (3) Epilepsia mioclonică a sugarului
- (4) Epilepsia infantilă benignă
- (5) Epilepsia infantilă familială benignă
- (6) Sindromul Dravet (DS)
- (7) Encefalopatia mioclonică în tuburări neprogresive

III. Sindroame epileptice ale copilului:

- (1) Convulsii febrile plus (CF+) – pot debuta la sugar
- (2) Sindromul Panayiotopoulos
- (3) Epilepsia cu crize mioclonic-atonice (mai înainte – astatice, sindromul Doose)
- (4) Epilepsia benignă cu spike-uri centrotemporale (BECTS)
- (5) Epilepsia nocturnă autosomal-dominantă de lob frontal (ADNFLE)
- (6) Epilepsia occipitală cu debut tardiv (tip Gastaut)
- (7) Epilepsia cu absențe mioclonice
- (8) Sindromul Lennox-Gastaut
- (9) Encefalopatia epileptică cu spike-unda continuă în timpul somnului (CSWS)

(10) Sindromul Landau-Kleffner (LKS)

(11) Epilepsia absențe a copilăriei (CAE)

IV. Sindroame epileptice ale adolescentului-adultului:

- (1) Epilepsia juvenilă cu absențe (JAE)
- (2) Epilepsia juvenilă mioclonică (JME)
- (3) Epilepsia cu crize generalizate tonico-clonice
- (4) Epilepsia mioclonus progresivă (PME)
- (5) Epilepsia autosomal-dominantă cu caracteristici auditive (ADEAF)
- (6) Alte epilepsii familiale de lob temporal

V. Epilepsii cu relația de vârstă mai puțin specifică:

(1) Epilepsia familială focală cu focare variabile (la copil și adult)

(2) Epilepsiile reflexe.

În figura 3 sunt prezentate sindroamele epileptice în funcție de vârsta copilului [13].

Printre sindroamele epileptice se citează constelațiile specifice sau sindroamele chirurgicale, printre care sunt descrise următoarele:

1. Epilepsia mesială temporală cu scleroza hipocampală;
2. Sindromul Rasmussen;
3. Crizele gelastice cu hamartom hipotalamic;
4. Epilepsia hemiconvulsii-hemiplegie;

Acest tip de epilepsii nu corespund criteriilor nici uneia din categoriile diagnostice, 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).

Au fost efectuate modificări în redenumirea termenilor: „sindroamele electroclinice” au fost redefinite în sindroame epileptice, la fel „constelații distinctive” (pentru specificarea implicațiilor terapeutice) – în „sindroamele chirurgicale”.

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 neuroimagică [15].

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 mul-

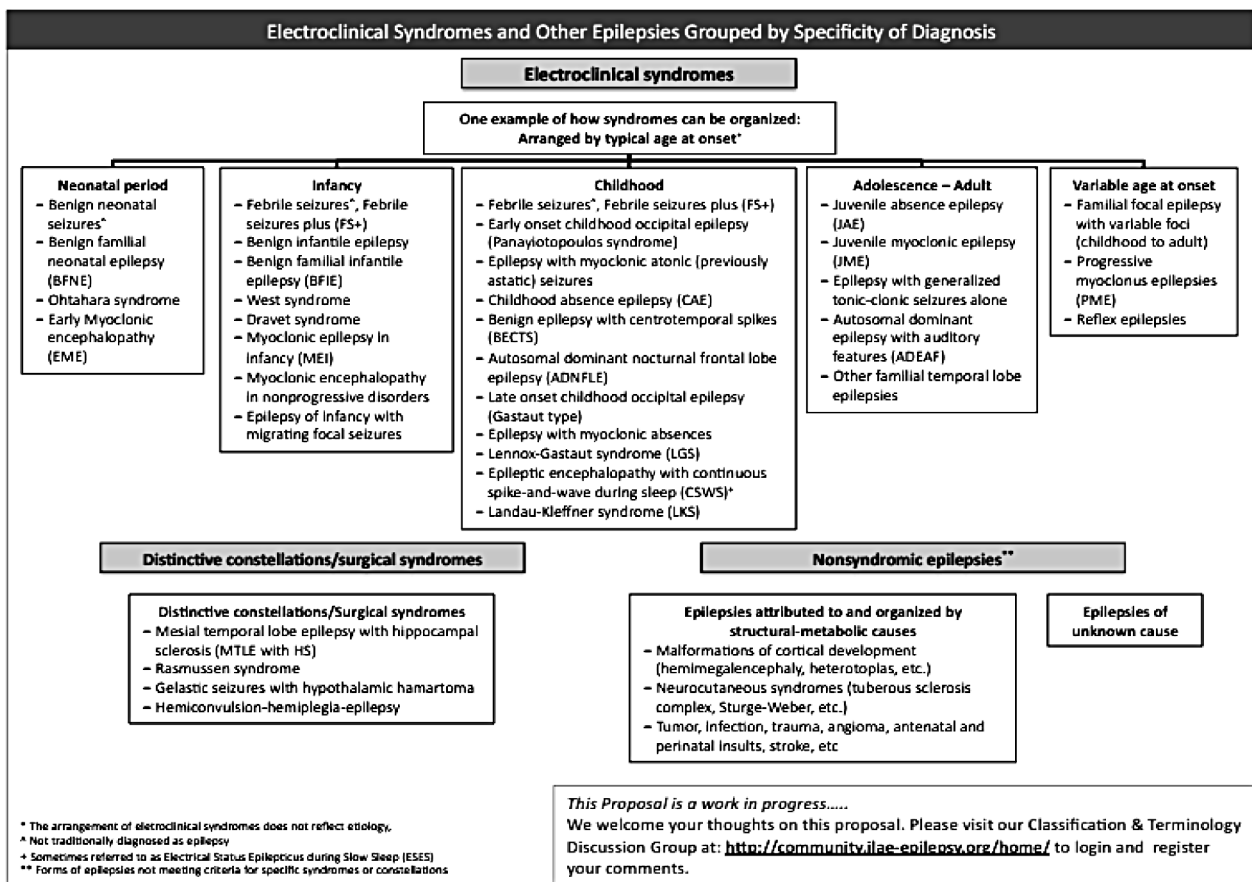


Fig. 3.

te concepte, dintre care unul sau, uneori, toate se pot aplica la un anumit pacient. Cel mai simplu este când mutatia genetică cauzatoare este cunoscută. Mutatiile 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 reticenta 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 [12].

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, SE 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 [17], necesi-

ând tratament plurimedicamentos; (2) un alt exemplu, presupune o condiție metabolică cu deficit de transport 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 «Encefalopatia Glut1», pentru care dieta ketogenică constituie o abordare terapeutică uzuală [18, 19]. 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 (hemi-megalencefalie, 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 IRM 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 (puncție 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 epileptie 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. [20].

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].

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 disordinilor 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 v-a permite recunoașterea bolii și tratamentul corect al EP [15].

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

Particularitățile epilepsiei la copil:

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 hipersincroniei grupelor de neuroni.

2. Creierul imatur poate fi predispus să dezvolte circuite care pot menține hipersincronizarea 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 mai poate dezvolta conexiuni anormale după lezare în anumite arii, ex. hipocamp sau cortexul limbic.

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-născuții crizele 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 membrelor, mimînd 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, dispărînd singure sau prin tratament etiologic specific. Deși aceste crize pot fi de origine epileptică, fiind generate de descărcări hiper-sincrone 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 specifică.

Crizele epileptice la sugar sunt polimorfe. Se clasifică în mod curent în crize focale și generalizate, cu sau fără de pierderea conștiinței. 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, masticăție; crize vegetative prin midriază, cianoză, bradicardie sau tahicardie, hiperpnee sau apnee.

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 intercritică.

Clasificarea a fost elaborată în ajutorul persoanelor cu EP, pentru a le ameliora calitatea vieții. Perspectivele de viitor țintesc studiul rolului plasticității

creierului în cadrul EP, ceea ce presupune o experiență fascinantă. 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.

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. **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, electrocortigrafia, cartografierea creierului; CT cerebral (calcificări cerebrale, tumori cerebrale); MRI 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).

Concluzii.

1. Boala epileptică reprezintă o cauză majoră de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu frecvența 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. Parte din epilepsiile copilului au cauze necunoscute, constituind 1/3 din toate epilepsiile, sunt cel mai puțin înțelese, necesitând investigații suplimentare pentru extinderea în continuare a cunoașterii etiologice.

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

Bibliografie.

1. Ilciuc I, Bărcă 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, Arzimanoglu 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. McAbbe GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. In: *Am Fam Physician*, 2000, 62(5): 1109–1116.

5. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. In: *Curr Opin Neurol*, 2003, 16(2): 165–70.

6. Vining EP. Pediatric seizures. In: *Emerg Med Clin North Am*, 1994, 12(4): 973–988.

7. Freitag CM, May TW, Pfafflin M, Konig 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.

8. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. In: *Epilepsia* 2011, 52: 1058–1062.

9. 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 Ter-

minology. *Special Report, Epilepsia Open*, **(*) : 1–8, 2016 doi: 10.1002/epi4.52016.

10. 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.

11. 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.

12. 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/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf>. Accessed July 7, 2016.

13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, 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: 676–685.

14. 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.

15. 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

16. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. In: *Epilepsia*, 51: 676–685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

17. 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.

18. 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.

19. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. In: *Ann Neurol*, 2012, 72: 807–815.

20. 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.

21. Jehi L, Wylie E, Devinsky O. Epileptic encephalopathies: optimizing seizure control and developmental outcome. In: *Epilepsia* 2015, 56: 1486–1489.