

FACTORII DE RISC PREDICTIVI PENTRU DEZVOLTAREA EPILEPSIEI LA COPII

Cornelia Călcii^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ.,
Svetlana Hadjiu^{1,2} – dr. hab. șt. med., conf. univ.,
Ninel Revenco – dr. hab. șt. med., prof. univ.^{1,2}, șef Departament Pediatrie,
vice-director știință IMSP IMC,
Mariana Sprincean – dr. șt. med.², conf. univ.,
Nadejda Lupușor – medic neuropediatru¹,
Nanii Maria – student¹,
Andreev Anastasia – student¹

¹ Departamentul Pediatrie, IP USMF “Nicolae Testemițanu”,
² Laboratorul Neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică legată de o predispoziție de a genera crize epileptice recurente, cu manifestări și cauze variate. Conform OMS, în lume, aproximativ 10,5 milioane de copii sub 15 ani suferă de epilepsie. Stabilirea riscului de dezvoltare a maladiei în funcție de asocierea unui șir de factori-predictori ar fi un element important pentru managementul acestei afecțiuni. Astfel, analiza interrelației dintre un șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada post-natală ar fi importantă pentru stabilirea riscului în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică.

Cuvinte-cheie: factori de risc, copii, epilepsie.

Summary. Risk factors predicting development of epilepsy in children.

Epilepsy is a chronic neurological disorder linked to a predisposition to recurrent seizures, with various clinical features and causes. WHO reports a rate of 10.5 million children under 15 years with epilepsy. Establishing the risk of developing the epilepsy by associating a number of factors – predictors is an important element in management of this disease. Risk factors studied was perinatal encephalopathy, febrile seizures, heredity, maternal hypertension, craniocerebral trauma, CNS infections. They are important for development of epilepsy in small children.

Key words: risk factors, children, epilepsy.

Резюме. Факторы риска, предрасполагающие к развитию эпилепсии у детей.

Эпилепсия – это хроническое нервное заболевание, связанное с предрасположенностью к появлению повторяющимися эпилептическими припадками, вызванными разными факторами и которые характеризуются различными проявлениями. Согласно ВОЗ в мире примерно 10,5 миллионов детей в возрасте до 15-ти лет страдают эпилепсией. Основным элементом для менеджмента эпилепсии является своевременное определение различных предрасполагающих факторов риска в развитии данного заболевания. Таким образом анализ взаимосвязи между перечисленными факторами: наследственная предрасположенность, течение перинатального периода (в том числе и роды), а также наличие инфекции ЦНС, черепно-мозговые травмы в постнатальном периоде были бы очень важными для определения риска в развитии эпилепсии в малом возрасте.

Ключевые слова: факторы риска, дети, эпилепсия.

Introducere. Epilepsia este o afecțiune a sistemului nervos central care are un impact considerabil asupra sănătății publice, întâlnindu-se la persoanele de orice vârstă, sex și localizare geografică. Conform unor estimări, actualmente în lume circa 50 milioane de oameni suferă de epilepsie[1].

Cu scop de reducere a probabilității de dezvoltare a epilepsiei se sugerează elaborarea unor metode matematice, care permit determinarea unui șir de factori-predictori cu rol în prognozarea individualizată a dezvoltării maladiei și elaborarea ulterioară a măsurilor eficiente de profilaxie.

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu analitic caz-control care a inclus 108 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 1-36 luni (vârsta medie 18,5±1,2 luni). Copiii au prezentat diverse tipuri de convulsii, de etiologie variată, spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie. Metoda standard de intervievare a mamei și copilului a dat posibilitatea de a extrage factorii predispozanți de apariție a epilepsiei, iar transferul de informație a fost efectuat din documentația medicală. Pentru elucidarea precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea

clinică a epilepsiei s-a cercetat anamneza eredocolaterală, factorii care ar fi putut acţiona în perioada prenatală, perinatală şi postnatală. În cadrul analizei au fost comparaţi diverşi factori şi precondiţii cu aprecierea riscului atribuibil (RA) şi riscul probabilităţilor (RP) cu ierarhizarea ulterioară a acestora. Lotul martor a inclus 108 copii, fără accese convulsive, "condiţionat sănătoşi" (vârsta medie $16,4 \pm 1,4$ luni).

Studiul anamnezei eredocolaterale joacă un rol important în examinarea copiilor cu epilepsie. Unele date sugerate de cercetătorii turci (Ali Cansu et al.) indică un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei la pacienţii cu rude bolnave ($4,75$ ori mai mare comparativ cu grupul de control).

În lotul I de studiu antecedentele heredocolaterale de epilepsie au fost evidenţiate în 17 cazuri ($15,7 \pm 2,5\%$), iar în grupul de control accese convulsive au fost întâlnite doar în 3 cazuri ($2,8 \pm 1,59\%$), $p < 0,01$. Din datele expuse în Tabelul 1 se determină că anamneza eredocolaterală agravată contribuie la majorarea de $6,54$ de ori a riscului de dezvoltare a maladiei (95% ÎÎ, $1,9930 - 26,5436$, $RA = 84,7\%$) comparativ cu lotul de control.

Un alt factor important care ar asocia dezvoltarea epilepsiei sunt convulsiile febrile în anamneză, precedând accesele afebrile. Astfel, în lotul I am remarcat 19 cazuri ($17,6 \pm 3,5\%$) de convulsii febrile (în special convulsii febrile complexe), iar în lotul de control - doar în 2 cazuri ($1,86 \pm 1,31\%$), $p < 0,001$.

Astfel, convulsiile febrile pot majora probabilitatea de dezvoltare a maladiei de $11,31$ ori (95% ÎÎ, $2,5652 - 49,9060$), $RA = 91,2\%$.

Un alt aspect important i-a revenit studiului *evoluţiei sarcinii*, deoarece unele patologii ale mamei suferite pe parcursul gravidităţii pot servi ca nişte condiţii pentru dezvoltarea mai multor maladii la copil, printre care se numără şi epilepsia. Ne-am axat pe aşa factori cum ar fi infecţiile suferite de mamă, gestozele, în special cele tardive (preeclampsia, eclampsia), hipertensiunea arterială, sângerările vaginale. Datele au fost obţinute din carnetele perinatale ale mamelor copiilor din lotul I de studiu, precum şi din relatările verbale ale acestora.

Hipertensiunea arterială pe parcursul sarcinii a fost întâlnită la 22 de mame ($20,4 \pm 3,88\%$) în lotul de studiu, iar în lotul de control - în 2 cazuri ($1,9 \pm 1,30\%$), $p < 0,001$. Hemoragiile vaginale s-au remarcat în lotul de studiu la 28 de mame ($25,9 \pm 4,22\%$), iar în lotul de control au fost determinate în 8 cazuri ($7,4 \pm 2,52\%$), $< 0,001$. Astfel, hipertensiunea arterială ar putea majora de $13,56$ ori posibilitatea de manifestare clinică a epilepsiei la copiii născuţi de la aceste mame (95% ÎÎ, $3,1011 - 9,2773$), $RA = 92,6\%$, iar hemoragiile vaginale ar putea majora de $4,38$ proba-

bilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95% ÎÎ, $1,8907 - 10,1235$), $RA = 77,2\%$.

Din datele evaluate, „per vias naturales” s-au născut 88 copii ($81,4 \pm 3,7\%$), iar restul - 20 copii ($18,5 \pm 3,7\%$) au fost născuţi prin operaţie cezariană, dintre care 15 ($13,9 \pm 3,33\%$) - prin operaţie cezariană de urgenţă. În lotul de control pe cale naturală s-au născut 103 copii ($95,4 \pm 2,02\%$), $p > 0,05$. Prin operaţie cezariană de urgenţă au fost născuţi 3 copii ($2,8 \pm 1,58\%$), $p > 0,05$. La copiii care s-au născut pe cale naturală, forcepsul a fost utilizat în 3 cazuri ($2,7 \pm 1,5\%$), iar asistenţa naşterii prin vacuum aspiraţie a fost realizată în 22 cazuri ($20,4 \pm 3,88\%$). Pentru copiii din lotul de control utilizarea forcepsului în decursul naşterii a fost în 1 caz ($0,9 \pm 0,9\%$), $p > 0,05$. Utilizarea vacuum aspiraţiei a fost menţionată în 5 cazuri ($4,6 \pm 2,02\%$), $p > 0,05$. Prezenţa cefalică la naştere a fost relatată la 79 copii ($73,1 \pm 4,25\%$) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost prezentă în 93 cazuri ($86,1 \pm 3,33\%$), $p < 0,05$. Prezenţa pelvină a fost relatată la 7 copii ($6,5 \pm 2,37\%$) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost întâlnită la 2 copii ($1,9 \pm 1,3\%$), iar prezenţa facială a fost descrisă la 1 copil ($0,9 \pm 0,9\%$), $p < 0,05$.

Un alt factor important studiat a constituit afectarea perinatală hipoxic-ischemică a creierului copilului. În stadiul II al acesteia, în tabloul clinic sunt descrise convulsiile, ca element important, care pot contribui la formarea unui focar epileptogen cu dezvoltarea ulterioară a epilepsiei. Afectarea hipoxic-ischemică a fost divizată în 3 grade după Sarnat şi Sarnat: I, II, III.

Astfel, analizând datele cartelelor de ambulator, a extraselor din secţiile specializate, encefalopatia hipoxic-ischemică gradul I a fost apreciată la 8 copii ($7,41 \pm 2,52\%$), EHIP de gradul II - la 23 copii ($21,3 \pm 3,93\%$), EHIP de gradul III - la 10 copii ($9,26 \pm 2,79\%$) ($\chi^2 = 10,43$ gl.=1).

În perioada postnatală au fost evaluaţi 2 factori cu rol în dezvoltarea acceselor epileptice la copiii de vârstă mică: traumatismele cranio-cerebrale şi infecţiile SNC (meningitele, encefalitele). Din relatările verbale ale părinţilor, 28 copii ($25,9\%$) din grupul de studiu au suferit accidente de cădere de la înălţime (din cărucioare, din pat ş.a.). Doar în 7 cazuri ($6,49\%$, $p < 0,01$) aceştia au fost consultaţi de neurochirurg, care a stabilit diagnosticul de traumatism cranio-cerebral. În lotul II părinţii au menţionat accidente similare în 8 cazuri, printre care documentate au fost doar 2 cazuri ($1,86\%$). Pentru comparaţie au fost analizate doar cauzele argumentate de neurochirurg. Astfel, rezultatele obţinute evocă faptul că, traumatismele

cranio-cerebrale ar putea mări de 3,67 ori (95% ÎI, 9,7454 – 18,1022), RA=72,8% probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei.

Referindu-ne la infecțiile SNC suportate după naștere, am determinat că meningoencefalite au fost diagnosticate la 19 copii (17,6±3,66%), multe dintre ele survenind ca consecință a infectării hematoamelor intracerebrale – 11 copii (10,1%). Meningoencefalitele survenite din alte cauze au fost atestate la 9 copii (8,34%). În lotul II de studiu a fost raportat doar un singur caz de meningită (0,9%, $p<0,001$). Astfel, infecțiile SNC ar crește probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei de 22,84 ori (95% II, 2,9986 – 174,0101), RA=95,6% .

Una dintre problemele medicinei contemporane este profilaxia și diagnosticul timpuriu al maladiilor. De regulă, adresarea survine atunci când mecanismul patogenetic al maladiei este deja instalat, iar evoluția clinică a bolii are tendință de progresare, cu dezvoltarea ulterior și a rezistenței medicamentoase. În acest caz, unele metode de prognozare a riscului de dezvoltare a epilepsiei pot contribui la prevenirea dezvoltării maladiei. Cu scop de eficientizare a procesului de estimare a riscului în dezvoltarea epilepsiei, au fost elaborate modelele de prognostic pentru apariția acceselor epileptice.

Prognozarea prin mijloacele modelării matematice reprezintă o direcție nouă de cercetare în acordarea asistenței medicale. Se deschid astfel noi orizonturi pentru optimizarea managementului acestor copii, în special pentru prognozarea evoluției maladiei (asociere a retardului neuropsihic, rezistenței medicamentoase ș.a.).

Prognosticul maladiei necesită, în primul rând, stabilirea interrelației dintre factorii care contribuie la majorarea sau reducerea nivelului de răspândire a maladiei. Din această cauză, noi am evaluat pentru început rezultatele interdependenței lor cantitative, pentru a prognoștica riscul de dezvoltare a epilepsiei.

Astfel, a fost obținută viziunea integrativă a probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, în funcție de asocierea unui șir de factori - predictorii.

Cu ajutorul metodei regresiei logistice multiple, pas cu pas, a fost efectuată analiza interrelațiilor unui șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv și a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada postnatală. Pentru fiecare predictor a fost determinat indicatorul raportului probabilităților și intervalul de încredere (95%).

Datorită acestei metode de analiză matematică, dintre toate legăturile asociative au fost selectate doar cele semnificative din punct de vedere statistic (tabelul 1).

Exemplificăm pe cazuri concrete metodologia estimării probabilității riscului de dezvoltare a maladiei, folosind modelul matematic.

Exemple

1. Fetiță C.N., 2 ani și 3 luni, cu diagnosticul clinic: Epilepsie criptogenă (neidentificată), accese polimorfe, zilnice, rezistente la tratament. Din anamneză a fost stabilit că copilul s-a născut prin extracție vacuum, la naștere – EHIP II, ulterior fiind diagnosticată cu o hemoragie periventriculară, complicată cu o meningită în perioada postnatală

$$y = -13,31 + (3,861 \cdot 1) + (4,311 \cdot 1) + (2,377 \cdot 1) = -2,761,$$

$$\text{corespunzător } P = \frac{2,72^{2,761}}{1 + 2,72^{2,761}} = 0,94 \text{ sau } 94\%.$$

Substituind valoarea coeficienților logit de regresie în formulele modelului matematic, a fost estimată probabilitatea riscului de dezvoltare a maladiei la pacientul în cauză, risc care s-a încadrat în limitele intervalului de încredere egal cu 94%.

Concluzii

1. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală cu scop de reducere a riscului de

Tabelul 1.

Factorii de prognostic al riscului pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861x 1	3,861 x 0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Intervenția cezariană urgentă	1,909	- 1,909 x 1	-1,909 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x1	3,505 x0
Constanta matematică (β_0)		-13,31	

Tabelul 2.

Factorii de prognostic al riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnava C.N.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acţiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861 x 1	3,861 x 0
Vacuum extracţie	2,377	2,377 x 1	2,377 x 0
Infecţii ale SNC post-natale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

dezvoltare a epilepsiei prin evaluarea foarte atentă a acestor copii, în special în cazul prezenţei factorilor predictivi şi la asocierea unor fenomene paroxistice fruste, care trebuie să fie diferenţiate de convulsii.

2. Metodele matematice prezentate permit nu doar stabilirea factorilor predictori cu rol de prognostic, dar au şi o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilităţii de dezvoltare a maladiei şi pentru elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie primară şi secundară.

Bibliografie

1. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., Van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. *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), pp. 676-685.
2. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Wiley-Blackwell, 2010.
3. Stefanescu R. A. et al. *Computational models of epilepsy*. Seizure: European Journal of Epilepsy, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.012>
4. Bazhenov M., Timofeev I., Frohlich F., Sejnowski T. J. *Cellular and network mechanisms of electrographic seizures*. Drug Discovery Today Disease Models, 2008, 5(1), pp. 45-57.
5. O'Sullivan-Greene E., Mareels I., Freestone D., Kulhmann L., Burkitt A. *A paradigm for epileptic seizure prediction using a coupled oscillator model of the brain*. Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009, pp. 6428-6431.
6. Iasemidis L. D. *Epileptic seizure prediction and control*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2003, 50(5), pp. 549-558.
7. Lopes da Silva F., Blanes W., Kalitzin S. N., Parra J., Suffczynski P., Velis D. N. *Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity*. Epilepsia, 2003, 44, suppl. s12, pp. 72- 83.
8. Destexhe A. *Spike-and-wave oscillations*. Scholarpedia, 2007, 2(2), pp. 1402.
9. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy. Epilepsia, 1993, vol. 34, p. 592-596.
10. Guidelines on neonatal seizures. WHO Library Cataloguing in Publication, 2011, pp.95.
11. Gururaj A., Sztriha L., Hertecant J., Eapen V. *Clinical predictors of intractable childhood epilepsy*. Journal of Psychosomatic Reser., 2006, vol.61, p.343-350.
12. Harvey A.S., Cross J.H., Shinnar S., Mather G.W. *Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients*. Epilepsia, 2008, vol. 49, p. 146-155.
13. Tan J.H., Wilder-Smith E., Lim E.C., Ong B.K. *Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore*. Seizure, 2005, vol. 14, p. 464-469.