

CAUZELE GENETICE ASOCIATE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

^{1,4}Mariana SPRINCEAN - conf. univ., dr. psihol.,

^{2,4}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med.,

^{2,4}Cornelia CĂLCÎ - conf. univ., dr. șt. med.,

⁴Elena HALABUDENCO - medic genetician,

^{2,4}Nadejda LUPUȘOR - doctorand, neuropediatru,

^{2,4}Nineli REVENCO - prof. univ., dr. hab. șt. med.,

^{3,5}Stanislav GROPPA - Academician AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană,

²Departamentul de Pediatrie, ³Catedra Neurologie 2,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁵Centrul Național de Epileptologie

tel.: +373-69-889-800, mariana.sprincean@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Studiarea cauzelor genetice în apariția AVCI la copii reprezintă un subiect actual.

Scopul: realizarea unei analize ale cauzelor genetice asociate AVCI la copii nou-născuți și de vârstă pediatrică în cadrul unui studiu retro- și prospectiv pentru stabilirea etiologiei și optimizarea diagnosticului timpuriu.

Materiale și metode. În procesul investigației am cercetat cauzele genetice asociate cu AVCI la 458 de copii cu AVC în condițiile Republicii Moldova pe perioada anilor 2010-2019. A fost identificat grupul-țintă – 284 de copii cu AVCI diagnosticați în perioada data, dintre care cu AVCI de cauză genetică – 104 copii. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statutul somatic general, investigațiile neurodiagnostice (neurosonografia, electroencefalografia), neuroimagismele (imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată cerebrală).

Rezultate: S-a realizat studiul cauzelor genetice asociate cu AVCI la 104 copii, ce au constituit 36,6%. În structura cauzelor genetice s-au constatat: malformații congenitale de cord – 52 cazuri (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), sindroame genetice – 18 (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), siclemia – 5 (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), sindromul MELAS – 4 (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), erori înnăscute de metabolism – 8 (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), sindromul Moyamoya – 4 (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), malformațiile cerebrovasculare – 7 (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), tulburările de coagulabilitate – 6 (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), altă etiologie – 180 cazuri (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26).

Concluzii: Etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar factorii genetici sunt numeroși și importanți. Cunoașterea cauzelor genetice contribuie la optimizarea diagnosticului timpuriu și strategiilor terapeutice în AVCI la copii.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral, ischemic, sindrom genetic, copil

Summary. Genetic causes associated with ischemic stroke in children

Introduction. Ischemic stroke (IS) is a rare disease in children and adolescents with a major impact on morbidity and mortality. The study of genetic causes of stroke in children is a current topic.

Aim of the study: An analysis of the genetic causes associated with IS in newborns and pediatric children using a retrospective as well as prospective study to establish the etiology and optimize early diagnosis.

Material and methods: We studied the genetic causes associated with IS in 458 children with stroke from the Republic of Moldova during the years 2010-2019. The target group was identified – 284 children with IS, of which with genetic causes were 104 children. The etiological diagnosis of IS included collection of historical data, e. g., prenatal history, maternal diseases, and history of pregnancy, perinatal and postnatal periods, neurological status and general somatic status, neurological investigations, i. e., neurosonography and electroencephalography, magnetic resonance imaging and brain computed tomography.

Results: The study of the genetic causes associated with IS comprises 104 children, which constituted 36.6%. In the structure of genetic causes were found congenital heart malformations – 52 cases (18.3%, 95_{CI} 13.21-17.99), genetic syndromes – 18 (6.3%, 95_{CI} 4.85-7, 75), sickle cell disease – 5 (1.8%, 95_{CI} 1.06-2.54), MELAS syndrome – 4 (1.4%, 95_{CI} -0.7-2.1), inborn errors of metabolism – 8 (2.8%, 95_{CI} 1.82-3.78), Moyamoya syndrome – 4 (1.4%, 95_{CI} -0.7-2.1), cerebrovascular malformations – 7 (2.5%, 95_{CI} 1.58-3.42), blood clotting disorders – 6 (2.1%, 95_{CI} 1.25-2.95), other etiologies – 180 cases (63.4%, 95_{CI} 60.54-66.26).

Conclusions: The etiology of IS in children is multifactorial, and genetic factors are numerous and important. Knowledge of genetic causes contributes to the optimization of early diagnosis and therapeutic strategies in IS in children.

Key-words: stroke, ischemic, genetic syndrome, children.

Резюме. Генетические причины ишемического инсульта у детей.

Введение. Ишемический инсульт у детей (ИИ) представляет собой редкую и недооцениваемую патологию у детей и подростков, оказывающую важное влияние на заболеваемость и смертность. Исследование генетических причин ИИ у детей представляет собой актуальную тему.

Цель: Проведение анализа генетических причин ИИ у новорождённых детей и детей педиатрического возраста в рамках ретро- и проспективного исследования для установления этиологии и оптимизации ранней диагностики.

Материалы и методы. В процессе исследования были изучены генетические причины ИИ у 458 детей с инсультом из Республики Молдова за период 2010 – 2019 гг. Была выявлена целевая группа – 284 детей с ИИ, диагностированных за указанный период, из которых с генетическими причинами ИИ было 104 ребёнка. Этиологическая диагностика ИИ включала сбор анамнестических данных (пренатальный период, сопутствующие заболевания у матери, течение беременности, перинатальный и постнатальный анамнез), неврологическое состояние и общий соматический статус, неврологические исследования (нейросонография, электроэнцефалография), неврологические визуализирующие исследования (магнитно-резонансная визуализация, компьютерная томография головного мозга).

Результаты: Было проведено исследование генетических причин ИИ у 104 детей, что составило 36,6%. В структуре генетических причин были выявлены: врождённые аномалии сердца – 52 случая (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), генетические синдромы – 18 (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), серповидноклеточная анемия – 5 (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), синдром MELAS – 4 (1,4%, 95_{CI} -0,7-2,1), врождённые ошибки метаболизма – 8 (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), синдром моямая – 4 (1,4%, 95_{CI} -0,7-2,1), аномалии сосудов мозга – 7 (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), нарушения свёртывания крови – 6 (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), прочие этиологии – 180 случаев (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26).

Заключение: Этиология ИИ у детей является мультифакториальной, генетические факторы многочисленны и важны. Знание генетических причин способствует оптимизации ранней диагностики и терапевтических стратегий ИИ у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ишемия, генетический синдром, ребёнок.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Incidența AVC pediatrică, potrivit mai multor studii, este de 2-13/ 100000 de copii pentru ACV ischemic, 1-5/ 100000 de copii pentru AVC hemoragic și 0,67/100000 de copii pentru tromboza sinusurilor venoase cerebrale. Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile, cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. AVCI fetal apare între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCI perinatal este determinat de o leziune ischemică ce apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal [2].

Într-un studiu semnat de Poisson S.N. et al. a fost stabilit că AVCI la copii este de obicei împărțit în două grupe principale: AVCI perinatal (care apare înainte de vârsta de 28 de zile) și AVCI pediatric (de la 28 de zile la 18 ani). În această lucrare se menționează că printre cauzele AVCI la copii se regăsesc următoarele disfuncții: boli cardiace congenitale (malformațiile congenitale de cord), arteriopatia focală, disecția arterială cervicocefalică, boli reumatologice, metabolice sau genetice cum ar fi: arteriopatia autozomal-dominantă cerebrală metabolică cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatia (CADASIL); boala Fabry; homocisteinuria; MELAS (miopatie mitocon-

drială, encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral); sindromul Ehlers-Danlos (tipul IV); displazia fibromusculară, sindromul Marfan etc. [3].

Etiologia AVCI în copilărie este multifactorială [4]. Potrivit autorilor M.T. Mackay, M. Wiznitzer, S.L. Benedict ș.a., se evidențiază cinci grupuri principale de factori etiologici ai AVC pediatric: Boli ale sistemului sangvin (boala Shenlaine-Genocha, anemia aplastică, hemofilia, hemoglobinopatiile, leucemia, sindromul Von Hippel-Lindau); Diverse tipuri de trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii; Malformațiile congenitale de cord; Tulburările congenitale de metabolism; Vasculitele (vasculita reumatică, vasculita cerebrală primară, bolile Moyamoya, Takayasu, Behcet ș.a. [5].

Factorii de risc ai AVCI la copil și adolescent sunt diferiți față de AVCI la adult. Printre factorii etiologici ai AVCI la copii pot fi menționați: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, anomaliile de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliile arterio-venoase), malformațiile congenitale de cord, trombofiliile ereditare și dobândite, siclemia, tulburările metabolice, infecțiile virale herpetice și factorii de mediu [2]. Potrivit lui A. Kirton, G. de Veber, AVCI perinatal cel mai des apare pe fundalul următoarelor cauze etiologice: siclemia, neuroinfecțiile, malformațiile congenitale de cord, hiperhomocistei-

nemia, dehidratarea, tulburările de coagulare etc. [6]. AVCI neonatal cel mai des apare ca rezultat al ocluziei arterei cerebrale medii, mai rar se întâlnește în bazinul arterei carotide interne și arterelor cerebrale anterioare și posterioare. La fel, în AVCI este posibilă afectarea câtorva artere ca rezultat al meningitei, emboliei, trombofiliei, arteriopatiilor, degradării unui tromb mare în câțiva mici.

Scopul: realizarea unei analize ale cauzelor genetice asociate AVCI la copii nou-născuți și de vârstă pediatrică în cadrul unui studiu retro- și prospectiv pentru stabilirea etiologiei și optimizarea diagnosticului timpuriu.

Materiale și metode. În procesul investigației am cercetat cauzele genetice asociate cu AVCI la 458 de copii cu AVC în condițiile Republicii Moldova pe perioada anilor 2010-2019. A fost identificat grupul-țintă - 284 de copii cu AVCI diagnosticați în perioada data, dintre care cu AVCI de cauză genetică – 104 copii. Diagnosticul etiologic al AVCI a inclus: colectarea datelor anamnestice (antecedente prenatale, boli asociate la mamă, evoluția sarcinii, antecedente perinatale și postnatale), starea neurologică și statutul somatic general, investigațiile neurodiagnostice (neurosonografia, electroencefalografia), neuroimagismele (imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată cerebrală).

Rezultate: A fost realizat un studiu retro- și prospectiv al unui eșantion de 458 de copii din Republica Moldova care au suportat AVC în perioada 2010-2019. Metodele de diagnostic clinic și imagistic au permis depistarea AVCI la copii începând cu cele mai timpurii etape de dezvoltare ontogenetică. Vârsta copiilor incluși în studiu a fost cuprinsă între cea de nou-născut până la 18 ani. Au fost selectați 284 de copii cu AVCI, în cazul cărora a fost realizată analiza etiologiei și factorilor de risc pentru diagnosticarea cauzelor genetice. Astfel, s-a realizat studiul sindroa-

melor genetice asociate cu AVCI la 104 copii, ceea ce a constituit 36.6% (fig. 1).

În structura cauzelor genetice asociate AVCI la copii s-au constatat: malformații congenitale de cord – 52 cazuri (18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99), sindroame genetice – 18 cazuri (6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75), siclemia – 5 cazuri (1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54), sindromul MELAS – 4 cazuri (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), erori înnăscute de metabolism – 8 cazuri (2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78), sindromul Moyamoya - 4 cazuri (1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1), malformațiile cerebrovasculare – 7 cazuri (2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42), tulburările de coagulabilitate – 6 cazuri (2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95), altă etiologie – 180 cazuri (63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26), (tab. 1).

Tabelul 1.

Cauzele genetice asociate AVCI la copii

Etiologia AVCI	Nr. Abs.	%, 95_{CI}
Malformații congenitale de cord	52	18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99
Sindroame genetice	18	6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75
Siclemia	5	1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54
Sdr. MELAS	4	1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1
Erori înnăscute de metabolism	8	2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78
Sindr. Moyamoya	4	1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1
Malformații cerebrovasculare	7	2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42
Tulburări de coagulabilitate	6	2,1%, 95_{CI} 1,25-2,95
Altă etiologie	180	63,4%, 95_{CI} 60,54-66,26

Factorii genetici și sindromul Moyamoya. Arteriopatiile determinate genetic sunt recunoscute din ce în ce mai mult ca o cauză a AVCI pentru

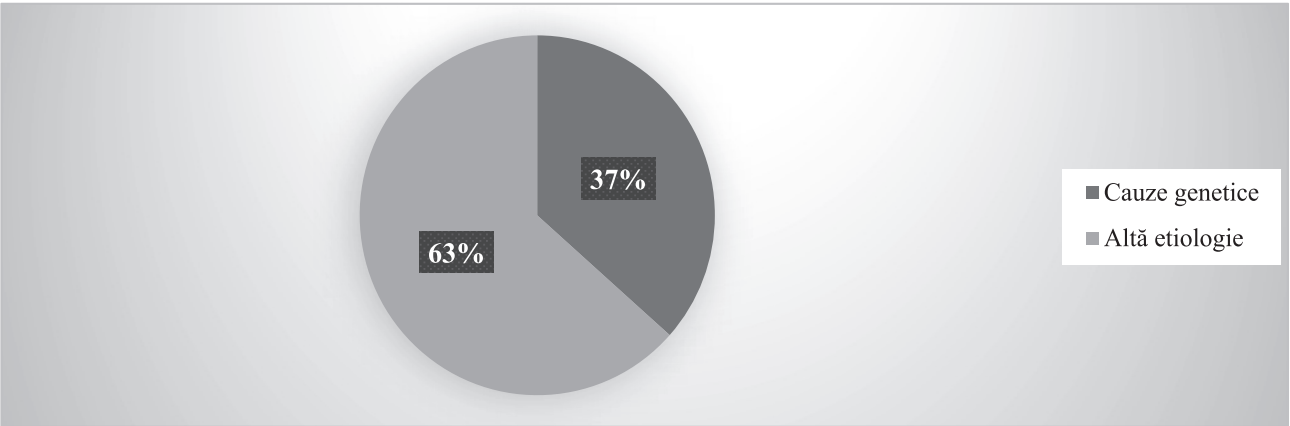


Figura 1. Cauze genetice și non-genetice în AVCI la copii

copii. Lista continuă să se extindă, inclusiv mutațiile COL4A1, ACTA2 și pericentrină (MOPD2) și sindroame precum Alagille și PHACE. Cel mai studiat sindrom este boala Moyamoya, care se caracterizează printr-o stenoză progresivă, de obicei, bilaterală sau ocluzia arterelor carotide interne intracraniene, care implică arterele cerebrale anterioare și mediale. Cauza bolii MMD o constituie mutațiile în gena RNF213 și alte mutații ale BRCC3 / MTCP1 și GUCY1A3 [7]. În studiul realizat de noi, la 1,4%, 95_{CI} - 0,7-2,1 dintre copii s-a diagnosticat sindromul Moyamoya asociat cu AVCI.

Coagulopatiile ereditare și trombofilia. Una sau mai multe stări protrombotice au fost identificate la un număr de la 20 până la 50% dintre copiii care au prezentat AVCI [8]. Principalele mutații asociate cu stări protrombotice sunt descrise în factorul V Leiden, protrombină G20210A, metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR; C677 T și A1298 C), proteina C, proteina S, antitrombină și lipoproteină (a) [9]. Majoritatea experților în AVC consideră că coagulopatia reprezintă un potențial factor de risc pentru un AVC care funcționează, de obicei, în combinație cu alți factori, în loc să fie un mecanism cauzal independent. Astfel, este rezonabil să se caute stările protrombotice mai frecvente la pacienții cu un alt factor de risc de AVC identificat și la pacienții cu istoric de AVC ischemic sau trombotic (în acest caz, contraceptivele orale pot fi întrerupte la adolescenți). Dacă se constată că homocisteina este ridicată, ar putea fi luată în considerare dieta specifică sau suplimentarea cu folat, vitamina B6 sau vitamina B12 și, în general, pacienții care au tendință protrombotică trebuie să fie adresați unui hematolog [9]. În această cercetare, iar la 2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78 dintre copiii care au suportat AVCI s-au determinat coagulopatii ereditare și trombofilie.

Copiii cu *siclemie* reprezintă un alt grup important de pacienți cu risc ridicat de arteriopatii și AVCI. Înainte de strategiile moderne de prevenire primară, până la 11% dintre copiii cu boală cardiacă au avut un AVC clinic până la vârsta de 20 de ani. În 1992, Dopplerul transcranial (TCD) s-a dovedit a fi eficient în identificarea pacienților cu siclemie cu un risc ridicat de AVC, iar în prezent prevenirea primară este posibilă prin transfuzii cronice de celule roșii la pacienții cu siclemie cu viteză crescută de TCD. Această abordare a scăzut prevalența AVC cu aproximativ 1% [10]. În studiul nostru 5 copii, ce au constituit 1,8%, 95_{CI} 1,06-2,54 au avut siclemie asociată cu AVCI.

AVCI în tulburările metabolice sunt rare, dar importante pentru copii. Epuizarea energiei duce la leziuni ischemice în tulburări mitocondriale. În tulburările ciclului, depozitele toxice duc la distrugerea țesutului cerebral. Din acest motiv, AVCI în tulburările metabolice nu apar într-un anumit teritoriu vascular (MELAS, de exemplu, arată o predilecție pentru AVC în zona occipitală). Alte probleme metabolice, cum ar fi boala Fabry, duc la o arteriopatie focală [11]. Reieșind din datele studiului prezentat 6,3%, 95_{CI} 4,85-7,75 dintre copii au avut diferite boli genetice, inclusiv homocisteinurie, tulburările metabolice s-au întâlnit în 2,8%, 95_{CI} 1,82-3,78. 2,5%, 95_{CI} 1,58-3,42 dintre copii cercetați în actualul studiu au avut malformații cerebrovasculare.

Boala cardiacă este încă recunoscută drept un factor de risc presupus pentru AVCI, care prezintă o frecvență ridicată în seria de cazuri (19% dintre copii cu tromboză arterială, conform Registrului canadian de AVC ischemic canadian) [3]. Leziunile cardiace congenitale complexe, cu șocuri de la dreapta la stân-

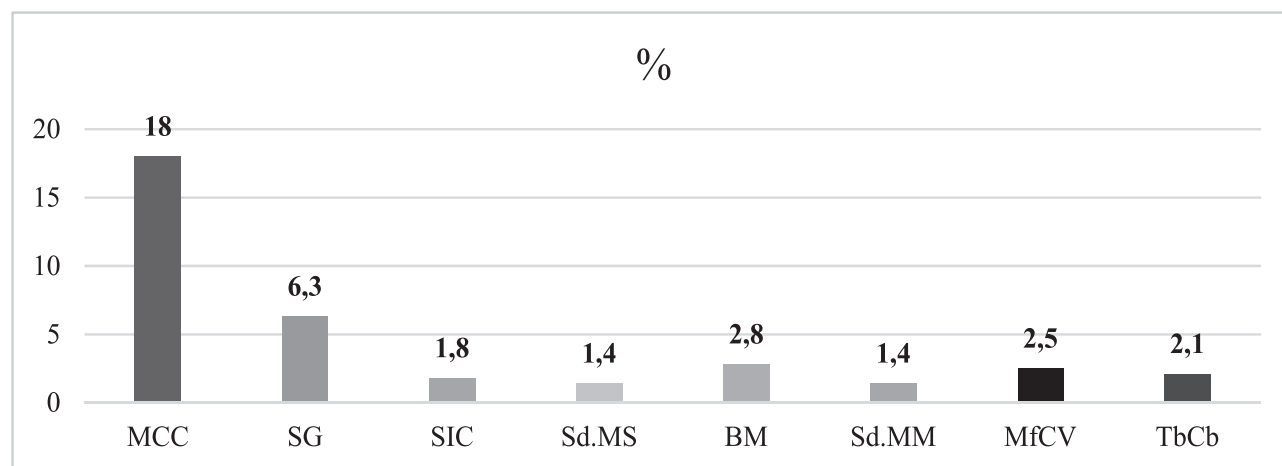


Figura 2. Cauzele genetice la copiii cu AVCI

Notă: MCC – malformații congenitale de cord, SG – sindroame genetice, SIC – siclemia, Sd. MS – sindromul MELAS, BM – boli metabolice, Sd. MM – sindromul Moyamoya, MfCV – malformații cerebrovasculare, TbCb – tulburări de coagulabilitate.

ga și cianoză sunt în special predispuse la provocarea unui AVCI (mai ales dacă nu este corectat sau în perioada perioperatorie), dar AVCI a fost descris și la copiii cu alte leziuni congenitale cardiace și ocazional cu tulburări ale miocardului sau ale valvelor cardiace [12]. În studiul realizat factorul cardiac determinat de malformațiile congenitale de cord a fost întâlnit în 18,3%, 95_{CI} 13,21-17,99.

Caz clinic

Raportăm cazul unei fete de 16 ani, care a fost internată în data de 06.10.2014 la IMSP Institutul Mamei și Copilului prezentând următoarele acuze: slăbiciune musculară în membrul superior și inferior drept, dereglări de mers, senzație de furnicături la nivelul degetelor ambelor mâini, pierderea capacității de apucare și tulburări de coordonare pe dreapta, vorbire monotonă, răspuns întârziat la întrebări, scăderea memoriei, cefalee difuză, artralгии moderate în genunchi și în articulațiile talocrurare, radiocarpene și interfalangiene proximale cu tumefierea lor, redoare matinală circa 30 min, febră (39°C, preponderent seara, timp de 6 zile), slăbiciune generală.

Istoricul bolii: Pacienta se considera bolnavă de circa 2 săptămâni (din 24 septembrie 2014), prezenta simptomele menționate mai sus, acestea agravându-se progresiv.

Antecedente personale fiziologice. Este primul copil în familie, născută dintr-o sarcină fiziologică finalizată printr-o naștere eutocică, la termen, cu greutatea 3100 g și scorul APGAR 7/8, fără semne de suferință perinatală. Dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei până la 14 ani. A absolvit gimnaziul (9 clase).

Antecedente eredocolaterale negative. Fratele mai mic este sănătos.

În urma investigării cazului de către mai mulți medici-specialiști (neurolog, reumatolog, genetician, nefrolog) s-a stabilit diagnosticul clinic: Maladie difuză a țesutului conjunctiv. Lupus eritematos sistemic, evoluție acută gradul II. Sindrom antifosfolipidic. AVC mixt acut în bazinul ACP și ACM pe stânga cu hemipareză pe dreapta. Afectarea SNC – vasculită cerebrală difuză cu component hemoragic și ischemic la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și talamus pe stânga. Hematom subdural în emisfera dreaptă, multiple microhemoragii. Insuficiența cardiacă CF II NYHA. Anemie carențială grad III. Insuficiență renală gr. I.

Examenul clinic la internare relevă următoarele dereglări:

Starea generală: gravă, stabilă.

Inspecția: Tegumentele palide, uscate, sindrom Raynaud moderat. Rash malar moderat, buzele us-

cate cu fisuri. Pastozitate moderată a membrelor inferioare. Tumefierea și limitarea mișcărilor în articulațiile interfalangiene, metacarpofalangiene, coate, genunchi și articulațiile talocrurale.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri absente.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, bradiaritmice, suflu sistolic la apex.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpare. Ficatul se palpează sub rebordul costal +2 cm, splina nu se palpează.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 14-15 puncte. NIHSS: 6 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe dreapta. În piciorul drept se atestă la proba Barre o ușoară balansare. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, 4p - membrul superior drept, 3p - membrul inferior drept. În poza Romberg - instabilitate. Mersul dereglat, piciorul drept îl trage după sine. Probele de coordonare îndeplinește incorect pe dreapta. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.

La examenul clinic efectuat în dinamică, peste 3 săptămâni de la debut se atestă:

Starea generală: foarte gravă, pericol pentru viață.

Inspecția: Tegumentele palide, uscate. Rash malar moderat. Umbre sub ochi, erupții hemoragice petesiale la nivelul extremităților superioare, vasculită în așchii periunghial. Erupții hemoragice pe plante bilaterale, pe trunchi antero-superior, în cavitatea bucală. Pastozitate a membrelor inferioare. Ganglionii limfatici periferici măriți: 1,5-2 cm.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri sibilante.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, suflu sistolic în toate punctele de auscultatie. Tendința spre bradicardie. Instabilitate hemodinamică – periodic hipotensiune.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu amprenta dentară. Ficatul se palpează +2 cm sub rebordul costal, splina la rebordul costal stâng.

Aparatul urogenital: Diureza diminuată (2,5 ml/kg/h). Semnul Giordano pozitiv bilateral.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 13-14 puncte. NIHSS: 7 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe dreapta. Forța și tonusul muscular diminuate pe dreapta, 3p - membrul superior drept, 2p - membrul inferior drept. Proba Romberg - nestabil. Mersul imposibil de evaluat. Probele de coordonare nu îndeplinește. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.

Prezentăm explorările paraclinice:

Investigațiile de laborator (la internare): VSH=58 mm/h, Fibrinogen 4,8 g/l, Proteina C reactivă= 24

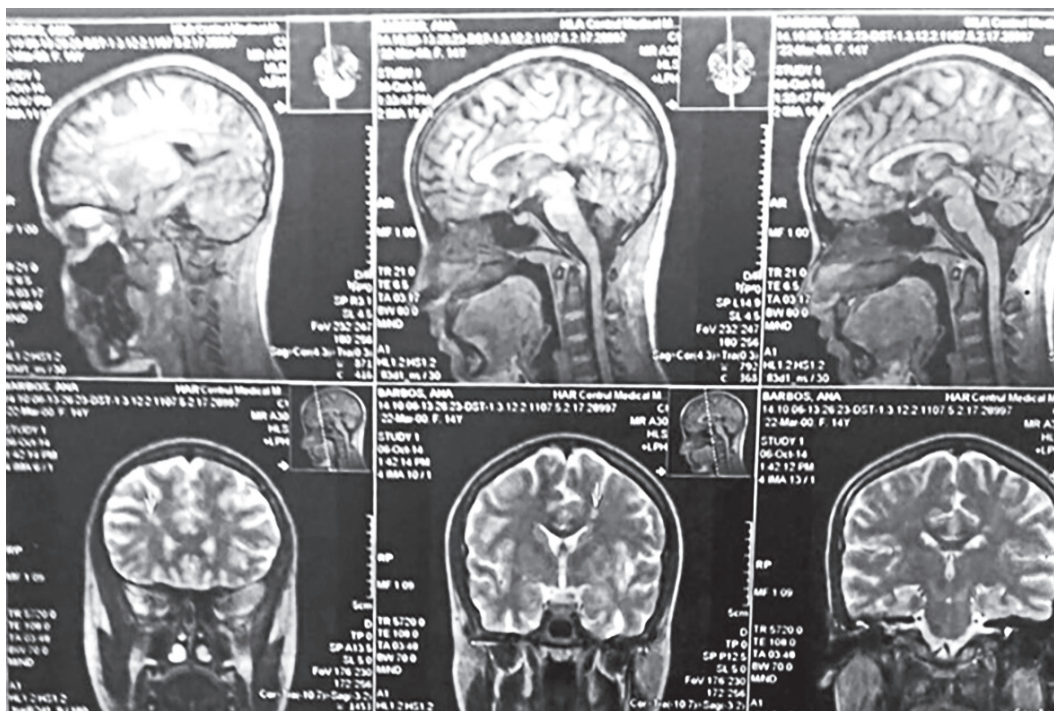


Figura 3. RMN cerebral (06.10.2014)

mg/l, ASL-O = 200 U/ml, Proteina totală = 45 g/l, Ureea = 26.4 mmol/l, Creatinina = 245 μ mol/l. Fracțiile complementului C3 și C4 sunt scăzute, dar se atestă creșteri semnificative ale ANA, Ac anticardiolipinici (IgM și IgG) și Ac antifosfolipidici (IgM și IgG). S-a efectuat echilibrul acido-bazic (19.10.2014) – acidoză metabolică compensată; masa eritocitară – 10 ml/kg (Anemie gradul III); Proba Neciporenco (21.10.2014): leucocitele acoperă tot câmpul de vedere; rata filtrării glomerulare: 79 ml/min/1.73m².

Investigațiile instrumentale:

RMN cerebrală (figura 3), data examinării: 06.10.2014. Concluzie: Semne pentru focare multiple localizate preponderent în substanța albă a lobilor frontali, care pot fi caracteristice unui proces demielinizant. Mastoidită pe dreapta.

RMN cerebral (figura 4), data examinării: 27.10.2014. Concluzie: Date sugestive pentru vasculită cerebrală difuză prezentată prin multiple arii de ischemie cu component hemoragic la nivelul lobilor parieto-occipital bilateral și la nivelul talamusului pe stânga (8×16mm). Hematom subdural subacut – cronic la nivelul emisferei drepte, cu diametrul transvers până la 18 mm parieto-occipital pe linia mediană. Multiple microhemoragii.

CT cerebral, data examinării 06.10.2014. Concluzie: Modificări patologice intracerebrale nu se vizualizează.

EEG, data examinării 23.10.2014. Concluzie: Schimbări moderate a activității bioelectrice a cre-

ierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predomină unde delta de amplitudine joasă pe care se suprapune ritm beta, probele funcționale cu aceleași schimbări – semne de disfuncție la nivelul structurilor tronculare. Epifenomene, asimetrie i/c pe traseul dat nu s-au depistat.

Biopsie renală, data examinării 12.11.2014. Concluzie: Modificările atestate pledează pentru glomerulonefrită acută proliferativă lobulară mezangio-capilară cu sindrom nefrotic.

În urma examenului clinic și paraclinic la pacientă s-au evidențiat următoarele criterii caracteristice LES: rash malar, fotosensibilitate, ulceratii orale, artrită, nefrită lupică cu evoluție rapid progresivă, anemie gr. III, manifestări neurologice (AVC), alopecie, anticorpi antinucleari (ANA), sindrom antifosfolipidic, scăderea C3 și C4.

Tratamentul urmat în staționar:

Terapie cu steroizi: Prednisolon per os, inițial 32 mg/zi, apoi 27,5 mg/zi.

Pulsterapie combinată cu Ciclofosfan 200 mg și Metilprednisolon 500 mg; antibioticoterapie: Ceftriaxon, Cefoperazon, Prepenem, gastroprotectoare; dezagregante: Dipiridamol, anticoagulante: Fraxiparina apoi Warfarex, antiinflamatoare per os, i/m: Diclofenac apoi Meloxicam, antihipertensive: IEC, diuretice: Spironolactona, enterosorbentți, antimicotice, anticonvulsivante: Phenobarbital, Eritropoetină 2000 U s/c.

În urma agravării stării de sănătate a pacientei s-au luat toate măsurile de rigoare pentru a corija

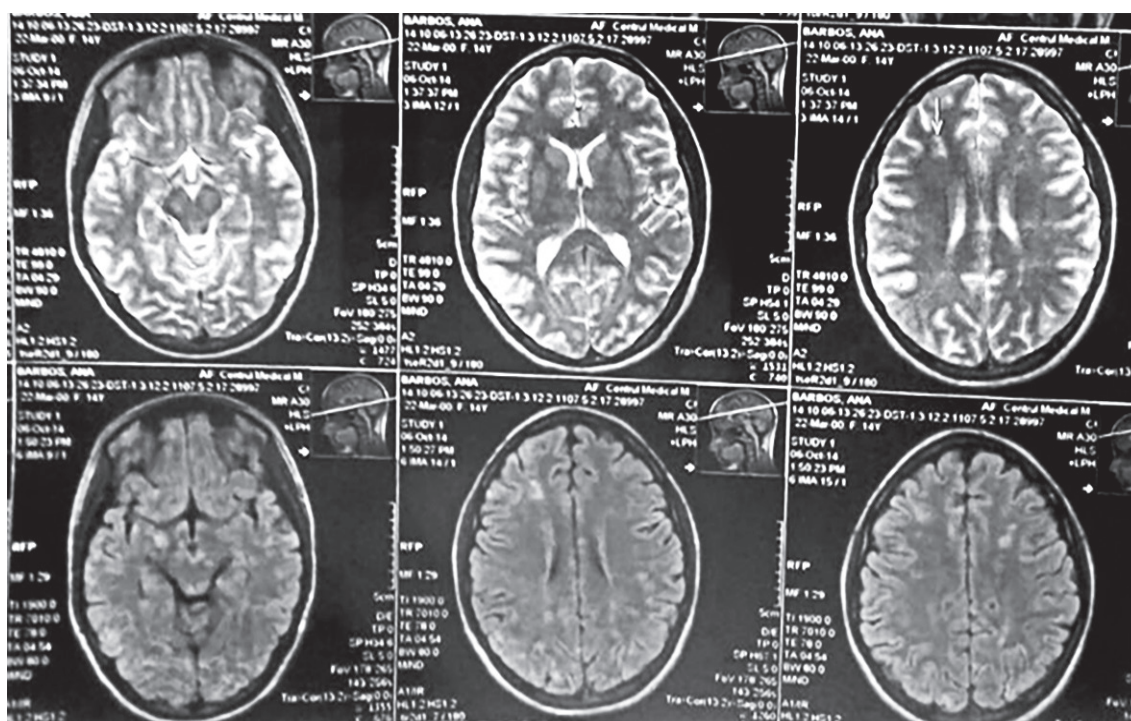


Figura 4. RMN cerebral (27.10.2014)

și menține indicii vitali, ceea ce a dus la ameliorare treptată. Pacienta se externează la domiciliu în data de 18.12.2014, fiind la evidența medicului de familie și specialiștii de profil.

Investigații efectuate în dinamică:

RMN cerebral, data examinării 15.07.2016. Concluzie: multiple arii de encefalomalacie pe conturul giral parietooccipital, bilateral. Defect lacunar (cu imbiție Ca/hemosiderină), parietal pe stânga (11x17 mm). Depuneri focale de Ca/hemosiderină, parasagital pe dreapta, parietooccipital și subdural, pe conturul lobului occipital bazal pe dreapta (în strat 4 mm). Multiple micro/macrohemoragii vechi.

Ecocardiografie, data examinării 01.12.2016. Concluzie: Vegetații Libman - Sacks pe valva mitrală. Insuficiență mitrală de gradul II. Alte devieri nu s-au depistat.

USG al articulațiilor genunchilor, data investigației 12.12.2016. Concluzie: Semne ecografice artrită reumatoidă (Sinovită proliferativă activă, activitate moderată, numărul eroziunilor active 4). Lichid intraarticular în cantități mari. Leziune degenerativă a ambelor meniscuri. Chist Baker vechi din stânga.

La momentul actual pacienta prezintă unele sechele după AVCI suportat, se află la domiciliu, fiind supravegheată de către rude, medicul de familie și asistentul social. Este încadrată în tratamentul de reabilitare la diverse centre de recuperare.

Discuții: Descoperirile din domeniul medicinei, neurologiei și din genetică, care au confirmat rolul major al mutațiilor genice în etiologia AVCI la co-

pii, au schimbat cardinal viziunea multor specialiști. Potrivit lui N.B. McDonnell, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul collagenului. DEȚC pot avea manifestări severe, sunt relativ frecvente și suficient înțelese la nivel molecular, pentru a asigura paradigme utile unui număr de boli asociate [13]. În timp ce unele dintre aceste boli au fost recunoscute zeci de ani drept cauze ale AVC, cum ar fi sindromul Ehlers-Danlos, tipul vascular, altele au ajuns recent în atenție ca fiind implicate în patogeneza AVC, cum ar fi cele legate de collagenul de tip IV. Dintre cele mai frecvente DEȚC menționăm: sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, displazia spondiloepifizală, acondrogeneza, sindr. Stickler, angiopatia ereditară, sindr. Alport, hematuria familială benignă etc., acestea fiind cauzate de mutații în genele collagenului și ale matricei extracelulare. Spre exemplu, mutațiile în gena COL4A1 sunt considerate a fi cauza anomaliilor vaselor mici la adulții care prezintă AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală [13]. În studiul nostru 6,3% cazuri (95_{CI} 4,85-7,75) au avut diverse DEȚC, ceea ce este similar cu datele literaturii de specialitate.

Cercetând *sindromul Ehlers-Danlos (SED)*, A. De Paepe, F. Malfait au obținut rezultate relevante privind riscul acestui sindrom în etiologia AVCI la copii. *SED* reprezintă un grup eterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care reprezintă diferite tipuri de collagen (I,

III, V etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [14]. Cercetătorii A. Karaa, J.M. Stoler menționează că SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor care controlează sinteza și metabolismul collagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, pacienții cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare cu risc de AVCI la copii [15]. Reieșind din datele cercetării noastre, 2 copii cu SED, forma vasculară, au suportat AVCI, ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate.

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [13]. În matrice moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrilii, aceștia devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine. Pacienții cu sindromul Marfan prezintă următoarele manifestări clinice: arahnodactilia, membrele extrem de lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei vertebrale, pectus excavatum sau carinatum, dilatația aortică, prolapsul de valvă mitrală, anevrism de aortă, luxație de cristalini, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom. Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [16]. Au fost, de asemenea, raportate disecții spontane limitate la artera carotidă comună sau internă. Într-un studiu retrospectiv, R.J. Wityk și colab. au descris un eveniment neurovascular la aproximativ 3,5% dintre pacienții cu Marfan, dintre care majoritatea au prezentat atac ischemic tranzitor (65%), AVCI (cel mai adesea cardioembolic, 10%), infarct al măduvei spinării (10%), hematom subdural (10%) sau hemoragie subarahnoidiană (5%) [17]. Nu a fost stabilită o relație concludentă între SM și anevrismele intracraniene. AVC în sindromul Marfan se întâlnește foarte rar, însă, în cercetarea noastră, AVCI s-a constatat la 2 copii.

M.F. Carette, C. Nedelcu, M. Tassart, cercetând riscul apariției AVCI la copiii cu *teleangiectazia hemoragică ereditară* (sindromul Osler-Weber-Rendu), o tulburare genetică autozomal-dominantă care duce la formarea anormală a vaselor de sânge în piele, mucoase și adesea în organe ca plămânii, ficatul și creierul, au constatat că AVCI apare ca o complicație majoră în 10 până la 19% din cazuri de pacienți cu sindromul Osler-Weber-Rendu [18]. Embolismul paradoxal datorat malformațiilor arteriovenoase pulmonare este principalul mecanism al AVCI la pacienții

cu telangiectazie hemoragică ereditară. Din numărul total de DEȚC asociate cu AVCI realizat în studiul nostru, sindromul Osler-Weber-Rendu a fost diagnosticat într-un singur caz.

În studiile efectuate de R. Schiffmann, M. Fuller, L.A. Clarke se menționează că AVCI este o manifestare clinică comună și gravă a bolii Fabry, o afecțiune ereditară X-lincată caracterizată printr-o tulburare de stocare lizozomală cauzată de deficiența activității alfa-galactozidazei [19]. La un copil cu AVCI din cercetarea noastră a fost diagnosticată boala Fabry.

În lucrările publicate de cercetătorii G.N. Gallus, M.T. Dotti, A. Federico este oglindită legătura dintre *xantomatoza cerebrotendinoasă* – o tulburare ereditară datorată mutațiilor genei CYP27A1, caracterizată prin depozitarea anormală a lipidelor în multe zone ale corpului, și AVCI la copii [20]. Autorii menționează că persoanele cu această tulburare nu pot descompune în mod eficient anumite lipide (cum ar fi colesterolul), astfel încât aceste grăsimi formează noduli galbeni grași, numiți xantomi, care se acumulează în organism, în special în creier și în tendoane, cu risc de AVCI. Simptomele pot include diaree, cataractă și probleme neurologice progresive, cum ar fi epilepsie, tulburări de mișcare, disartrie, tulburări de sensibilitate, neuropatie periferică, halucinații și depresie. Alte simptome pot include oase fragile care sunt predispușe la fracturi și un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă sau pulmonară din cauza acumulării lipidelor [21]. Conform rezultatelor studiului nostru, xantomatoza cerebrotendinoasă asociată AVCI a fost constatată la un copil de 16 ani.

Lupusul eritematos sistemic (LES) asociat AVCI este de obicei asociat cu un prognostic slab. Cu toate acestea, există puține tratamente eficiente pentru LES. În cazul descris în articol, leziunile cerebrale ale pacientului au fost îmbunătățite rapid după două ședințe de tratament imunosupresor. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cronică cu un spectru larg de prezentări clinice. LES asociat AVCI prezintă simptome eterogene, cum ar fi dureri de cap, tulburări cognitive, pierderi de memorie, convulsii și AVCI, care contribuie considerabil la morbiditate și mortalitate [22]. Dezvoltarea și deteriorarea LES sunt asociate cu formarea unui număr mare de autoanticorpi și complexe imune circulante în organism, care ar putea provoca leziuni cerebrale severe și chiar pot pune în pericol viața. Inhibarea sau eliminarea autoanticorpilor patogeni ar putea preveni rezultatele lor patologice. LES asociat AVCI trebuie tratat cu agenți imunosupresori și biologici [22]. Cu toate acestea, unii pacienți nu sunt sensibili la aceste medicamente. Am prezentat un caz de LES asociat AVCI, care în urma tratamentului administrat a avut o evoluție pozitivă. O ameliorare semnificativă a mani-

festărilor, confirmată la examenul prin imagistică cerebrală, a fost observată după tratamentele complete și la pacienta din studiul nostru.

Sinteza datelor proprii și a datelor din literatura de specialitate ne-au permis să sintetizăm că în etiologia AVCI la copii un rol aparte revine cauzelor genetice și anume a unor mutații genice. Datele literaturii denotă prezența unor gene ale sistemului de coagulare a sângelui care sporesc riscul AVCI la copii. Cele mai semnificative în patogeneza AVC sunt mutațiile genelor protrombinei, factorului Leiden și genelor care reglează metabolismul homocisteinei. Frecvența totală a acestor gene la pacienții cu AVCI este de 2,14 ori mai mare decât la copiii sănătoși.

Integrina Alpha-2, glicoproteina 1a, Polimorfism 807 C-> T reprezintă subunități din familia receptorilor trombocitelor adezive. Prezența polimorfismelor poate duce la modificarea vitezei de adeziune și predispoziția genetică la dezvoltarea bolilor cardiovasculare, tromboembolism venos, tromboză, infarct miocardic. Incidența în populație este de 5-7%. Varianta homozigotă a mutației corespunde unei creșteri de 3 ori a riscului de infarct miocardic [23].

Receptorul plachetar al fibrinogenului, glicoproteina 2a. Polimorfismul L3PP (T-> C). Gena receptorului de fibrinogen plachetar codifică subunitatea beta-3 a complexului de integrină al receptorului plachetar de suprafață, cunoscută sub numele de glicoproteină 2a, implicată în aderență și semnalizare. Oferă o legătură între trombocite și fibrinogen în plasma de sânge, ceea ce duce la agregarea rapidă a trombocitelor și, prin urmare, la o refacere ulterioară a suprafeței deteriorate a epiteliului [24]. Mutația duce la o tendință crescută a trombocitelor spre agregare, care provoacă un risc de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct miocardic) și boli tromboembolice. Poate fi cauza trombocitopeniei neonatale. Incidența în populațiile europene este de 8-15%. La pacienții cu această variantă de mutație se observă deseori eficacitatea scăzută a aspirinei ca medicament trombolitic. Efectul polimorfismului determină o creștere de 3 ori a riscului de a dezvolta boli cardiovasculare și se caracterizează printr-un debut precoce până la vârsta de 60 de ani.

Glicoproteina trombocitară 1B Polimorfismul 5T-> G glicoproteina 1b („polimorfismul Kozak”). Glicoproteina 1b este o subunitate a unui receptor plachetar de tip neintegrat. Deteriorarea suprafeței plăcii aterosclerotice, precum și peretele normal al vasului duc la eliberarea de proteine adezive din subendoteliu, cum ar fi glicoproteina cu greutate moleculară mare – factorul von Willebrand, collagen, fibronectină și laminină. Interacțiunea receptorilor trombocitari cu aceștia duce la atașarea trombocitelor de peretele

vasului deteriorat și la activarea acestora. Principala proteină subendotelială care aderă la trombocite este factorul von Willebrand. Receptorul trombocitelor care interacționează cu acest factor este 1b. O modificare a genei duce la o modificare a vitezei de aderență a trombocitelor. Prezența unei variante homozigote corespunde unei creșteri aproape duble a riscului de reapariție a infarctului miocardic la pacienți. Mutația are loc cu o frecvență de 20-30% și este un marker al bolilor cardiovasculare. Disfuncția glicoproteinei 1b este una dintre cauzele sindromului Bernard-Soulier și ale bolii von Willebrand. [25].

Polimorfismul genei de fibrinogen ->A-455. Mutația -455 beta-fibrinogen este însoțită de o expresie genică crescută, ceea ce duce la o creștere a nivelului de fibrinogen în sânge și, respectiv, crește probabilitatea formării cheagurilor de sânge. Mutația este însoțită de un conținut crescut de fibrinogen în sânge, care provoacă boli tromboembolice, accident vascular cerebral, boli cardiovasculare. Prevalența în populația de rasă europeană este de 5-10%, crește riscul de AVCI de 23 de ori, cu un conținut crescut de fibrinogen în sânge. În combinație cu hipertensiunea arterială, riscul crește de 4 ori. Accidentele vasculare cerebrale se caracterizează prin leziuni multifocale: infarcturi lacunare multiple [26].

Inhibitorul activatorului de plasminogen, polimorfismul -675 5C-> 4C. Este una dintre principalele componente ale sistemului sangvin trombolitic (anticoagulant), fiind o componentă centrală a sistemului fibrinolitic. Reglează activatorii plasminogenului țesutului \ urokinazei. Persoanele ce posedă acest polimorfism au o predispoziție genetică la dezvoltarea trombozei venei portale, tromboza organelor interne și a altor tromboembolisme, boli cardiace ischemice, infarct miocardic, obezitate. O mutație heterozigotă se poate manifesta fenotipic ca o tendință de scădere a activității sistemului trombolitic din sânge și o creștere a trombozei, mai accentuată pentru tromboza organelor interne și a venei porte. Apariția în populație a unei forme homozigote este de 5-8%, crește riscul de tromboză de 1,7 ori, riscul unei predispoziții familiale la boli coronariene de 1,6 ori [26].

Mutația Leiden 1691 G-> A Factorul de coagulare V (F5). Factorul de coagulare V este un co-factor proteic în formarea trombinei din protrombină. Polimorfismul G1691A Leiden (substituția de aminoacizi Arg (R) -> Gin (Q) la poziția 506) provoacă o tendință spre tromboză și poate duce la tromboembolism arterial, infarct miocardic și accident vascular cerebral, crește riscul de tromboză venoasă primară și recurentă. Această mutație punctuală a factorului de coagulare V care codifică gena conferă rezistență formei active a factorului V la efectul de clivaj al

unei enzime de reglementare specializate, proteina C, care duce la hipercoagulare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-6%. În cazul transportului heterozigot, riscul de tromboză și tromboembolism crește de 6-9 ori, în cazul transportului homozigot, riscul crește de 80 de ori. În cazul pacienților cu mutație crește riscul de a dezvolta tromboză ca o complicație a leziunilor și a operațiilor. Se exprimă prin tromboză venoasă recurentă, tromboembolism la o vârstă fragedă (riscul de tromboză repetată crește de 3-6 ori, riscul de tromboză a vaselor cerebrale crește de 30 de ori) [26]. De menționat că riscul de a dezvolta tromboză venoasă crește de 8 ori atunci când este combinat cu o mutație a genei MTNRJ. Efectul mutației este mult influențat de fumat, crescând riscul de tromboză. La femei, duce la avort spontan sau avort în stadii incipiente (riscul de a nu purta o sarcină, încetarea precoce a sarcinii crește de 3 ori). Pentru pacienții cu VTE cu mutație Leiden se recomandă o terapie anticoagulantă de durată mai lungă comparativ cu pacienții cu factor V normal [27].

Polimorfismul protrombinei 20210 C-> O. Protrombina (factorul de coagulare II sau P2) este una dintre componentele principale ale sistemului de coagulare a sângelui. În timpul clivajului enzimatic al protrombinei se formează trombina. Această reacție este prima etapă a formării cheagurilor de sânge. Mutația genei protrombinei 020210A se caracterizează prin înlocuirea nucleotidei de guanină (C) cu nucleotida de adenină (A) la poziția 20210. Datorită exprimării crescute a genei, nivelul protrombinei poate fi de 1,5-2 ori mai mare decât cel normal. Mutația este moștenită într-o manieră dominantă autozomală. Prin urmare, trombofilia apare chiar și într-un purtător heterozigot al unei gene modificate. Există tulburări în sistemul de coagulare a sângelui, care duc la boli cardiovasculare (atac de cord) și tromboză. Prevalența la populația de rasă europeană este de 2-3%. Mutația crește riscul de infarct miocardic de 5 ori la 51 de ani, la femei, vârsta la care se poate produce primul episod de infarct miocardic variază de la 18 la 44 de ani. Fumatul asociat cu acest genotip crește riscul de infarct miocardic de 40 de ori. Riscul de tromboză venoasă crește de 3 ori. Riscul de tromboză este crescut pentru toate vârstele și pentru ambele sexe. Adesea combinat cu mutația Leiden, agravează prognosticul trombotic, adăugând complicații caracteristice acestei mutații. O mutație poate provoca insuficiență feto-placentară, nepurtând o sarcină, moarte intrauterină sau retard de creștere a fătului. Analiza genetică clinică a mutației Leiden și a mutației C20210A este necesară, având în vedere diferitele riscuri pentru purtătorii homozigoti și heterozigoti. Femeile cu istoric familial de tromboze homozigote pentru mutația Leiden și mutația

protrombinei C20210A, mutația proteinei C sau o combinație a acestora au nevoie de terapie anticoagulantă cu heparine cu greutate moleculară mică de la începutul celui de-al doilea trimestru de sarcină [26].

Factorul de coagulare VII. Polimorfismul Arg-353Gln (10976 G-> A). Participă la formarea unui cheag de sânge prin interacțiunea cu factorul III și activarea factorilor IX și X ai sistemului de coagulare a sângelui. Varianta 353 Gln (10976A) duce la o scădere a expresiei genei factorului VII și este un factor protector în dezvoltarea trombozei și a infarctului miocardic. Prezența unei mutații duce la scăderea cu 30% a factorului VII în sânge și la un risc de două ori mai mic de boli cardiovasculare. Prevalența la populația de rasă europeană este de 10-20%. Reduce probabilitatea de infarct miocardic de 2 ori, chiar și în prezența aterosclerozei coronariene vizibile, iar în cazul unui atac de cord, riscul unui rezultat fatal este redus [28].

Polimorfismul de metionin-sintetază reductază (MTRR). Gena MTRR este localizată pe cromozomul 5p15.3-p15.2. Metionin-sintetaza este o proteină în metabolismul metioninei. Forma activă de metionină este implicată în reacția de transmetilare biochimică. MTRR face parte din genele „folate” (cum ar fi MTR și MTHFR), de asemenea, este implicată în metabolismul homocisteinei. Polimorfismele din genele folate provoacă un risc ridicat de trombofilie, dezvoltare a aterosclerozei, trombozei recurente și a defectelor de dezvoltare fetală. Mutațiile de screening sunt necesare la indivizi cu tromboembolism venos repetat, embolie pulmonară până la 50 de ani, cu VTE de localizare anatomică neobișnuită (cerebrală, mezenterică etc.). Polimorfismul este agravat de o deficiență în organism a vitaminei B12 [27].

Metilentetrahidrofosfatoreductaza (MTNP1) și varianta A223U (677C-> T).* Gena MTNP1 este localizată pe cromozomul 1 și joacă un rol în metabolismul acidului folic. Enzima catalizează reducerea 5,10-metilenetetrahidrofolatului la 5-metilenetetrahidrofolat. Aceasta din urmă este forma activă a acidului folic necesar pentru formarea metioninei din homocisteină și apoi a 8-adenosilmetioninei, care joacă un rol în metilarea ADN-ului. Deficitul de enzimă contribuie atât la acțiunea teratogenicității (afectarea fătului), cât și la ADN-ul dăunător mutagenic. Încălcarea enzimei MTIT duce la acumularea excesivă de homocisteină în plasma sanguină, ceea ce are un efect dăunător asupra endoteliului vascular și determină dezvoltarea aterosclerozei coronariene, AVC ischemic, encefalopatiei. Prezența unei mutații duce la creșterea nivelului de homocisteină în sânge, la ateroscleroză, boli cardiovasculare (IHD, infarct miocardic) și aterotrombosis. Genotipul 677C (C\C)

poate fi cauza unui defect al tubului neural fetal. De asemenea, poate determina o predispoziție familială la cancer [28]. Prezența unei variante heterozigote conduce la o creștere a nivelului de homocisteină până la 30 $\mu\text{mol} / \text{l}$. În cazul hiperhomocisteinемiei, în 70% din cazuri este detectată o variantă homozigotă a unei mutații. O mutație homozigotă a formei 677T duce la o creștere de aproape 10 ori a riscului de hiperhomocisteinемie. La pacienții cu hiperhomocisteinемie se observă adesea un conținut scăzut de acid folic și de vitamina B12 în sânge. Purtătorii homozigoți prezintă un risc deosebit de ridicat de efecte secundare atunci când iau medicamente utilizate în chimioterapia cancerului.

Luând în considerație că multe sindroame genetice fac parte din bolile rare, se întâlnesc cu o frecvență redusă, iar investigațiile genetice nu sunt întotdeauna disponibile pacienților, unele dintre mutațiile genetice descrise mai sus nu s-au întâlnit în cadrul studiului nostru, însă sunt descrise în literatura de specialitate la pacienții cu AVCI.

Concluzii.

Cauzele AVCI pediatric sunt multiple și eterogene, însă cauzele genetice rămân a fi printre cei mai importanți factori de risc. Investigațiile privind cauzele genetice ale AVCI la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric. Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesar de a efectua consilierea genetică și planificarea familială, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții pacienților și rudelor acestora.

Bibliografie:

1. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol* 2016; 56:8-17.
2. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Tiotomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41-95.
3. Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke. In: *Children and Young Adults. Curr Treat Options Neurol*. 2014, nr.16 (10) p. 315-337.
4. Numis A.L., Fox C.K. Arterial ischemic stroke in children: risk factors and etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(1):422; Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., Devere G.A.,

Ganesan V. et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1):130-40.

5. Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L., Lee K.J., Devere G.A., Ganesan V. et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011; 69 (1):130-40.

6. Kirton A., de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* 2015; 14:92-102.

7. Keylock A., Hong Y., Saunders D., Omoyinmi E., Mulhern C., Roebuck D. et al. Moyamoya-like cerebrovascular disease in a child with a novel mutation in myosin heavy chain 11. *Neurology*. 2018; 90:136-138. doi: 10.1212/WNL.0000000000004828.

8. Locatelli A., Incerti M., Paterlini G. et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. In: *Am. J. Perinatol.*, 2010, vol. 27, nr. 8, p. 649-654.

9. Ilves P., Laugesaar R., Loores D. et al. Presumed Perinatal Stroke Risk Factors, Clinical and Radiological Findings. In: *J. Child Neurol.*, 2016, vol. 31, nr. 5, p. 621-628.

10. Earley C.J., Kittner S.J., Fecser B.R. et al. Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore Washington cooperative young stroke study. *Neurology*, 1998; 51:169-176.

11. Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53: 167-73.

12. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15:299-307

13. McDonnell NB. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Maryland Family Doctor*. Volume 45, No.1, Summer 2008,16-17.

14. De Paepe A., Malfait F. 2012. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 82:1-11.

15. Karaa A., Stoler JM. 2013. Ehlers Danlos Syndrome: An unusual presentation you need to know about. *Case Rep Paediatr* 2013:764659.

16. Cañadas V., Vilacosta I., Bruna I., Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):256-65.

17. Wityk R.J., Zanferrari C., Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002;33:680-4.

18. Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:745-57.

19. Schiffmann R., Fuller M., Clarke L.A., Aerts

J.M. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18:1181-1185.

20. Gallus G.N., Dotti M.T., Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CY-P27A1 gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143-149.

21. Moghadasian M.H. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27: 42-50.

22. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):124-138.

23. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. и др. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2002г. №1.-с.65-71.

24. Akar N., Akar E., Deda G., Sipahi T., Ezer U. Co-existence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 20210 G-A, and

the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:565-566.

25. Kuo D.S., Labelle-Dumais C., Gould D.B. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(R1):R97–R110. doi: 10.1093/hmg/dds346.

26. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. (2012) Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A mutation and paediatric ischemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr* 99:1168-1174.

27. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M., Pieroni G., Feliur Torres A., Mardaraz C., Frontroth J. P. Factor V Leiden and Prothrombin Gene G20210A Mutation in Children With Cerebral Thromboembolism *American Journal of Hematology* 73:81-86 (2003).

28. Nowak-Gottl U., Strater R., Heinecke A. et al. (1999) Lipoptotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolatereductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94:3678-3682.