



MD 1471 Y 2020.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1471** (13) **Y**  
(51) Int.Cl: *A61B 5/00* (2006.01)  
*G01N 33/49* (2006.01)  
*G01N 33/50* (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE  
DE SCURTĂ DURATĂ

<b>În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului</b>	
(21) Nr. depozit: s 2020 0059 (22) Data depozit: 2020.06.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.12.31, BOPI nr. 12/2020
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: SPRINCEAN Mariana, MD; HADJIU Svetlana, MD; CĂLCÎI Cornelia, MD; LUPUȘOR Nadejda, MD; BOZADJI Veaceslav, MD; REVENCO Ninel, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.

Esența invenției constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, totodată, se

2  
colectează 2...3 ml de sange venos, se centrifughează, se separă serul sangvin și se păstrează la o temperatură constantă de -20°C, se determină concentrația serică a factorului de creștere endotelial vascular, în cazul, cand concentrația serică este mai mare de 296,23 pg/ml, se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.

Revendicări: 1

MD 1471 Y 2020.12.31

**(54) Method for diagnosing ischemic cerebral stroke in children****(57) Abstract:**

1  
The invention relates to medicine, in particular to pediatric neurology, neonatology, pediatrics, and can be used for early diagnosis of neuropsychomotor disorders in children who have undergone ischemic cerebral stroke.

Summary of the invention consists in that the patient of pediatric age is clinically and paraclinically examined, it is established the clinical cerebral structure affection picture, at the same time it is sampled 2...3 ml of venous

2  
blood, it is centrifuged, it is separated the blood serum and stored at a constant temperature of  $-20^{\circ}\text{C}$ , it is determined the serum concentration of vascular endothelial growth factor, in the case when the serum concentration is more than 296.23 pg/ml, the presence of ischemic cerebral stroke is diagnosed.

Claims: 1

**(54) Метод диагностики ишемического церебрального инсульта у детей****(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к медицине, в частности, к педиатрической неврологии, неонатологии, педиатрии, и может быть использовано для ранней диагностики нейropsychомоторных нарушений у детей, перенесших ишемический церебральный инсульт.

Сущность изобретения состоит в том, что больному педиатрического возраста проводят клиническое и параклиническое обследование, устанавливают клиническую картину

2  
поражения структур головного мозга, при этом, осуществляют забор 2...3 мл венозной крови, центрифугируют, отделяют сыворотку крови и хранят при постоянной температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , определяют сывороточную концентрацию фактора роста эндотелия сосудов, в случае, когда сывороточная концентрация более 296,23 пг/мл, диагностируют наличие ишемического церебрального инсульта.

П. формулы: 1

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- 5 Invenția se referă la medicină, în special la neurologia pediatrică, neonatologie, pediatrie și poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat accident vascular cerebral ischemic.
- Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2...13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității (Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. Italian Journal of Pediatrics 2015, p. 41-95, doi:10.1186/s13052-015-0174y; Hicks V.J. Jr, Black L.M. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. J. Emerg.Nurs., 2013, no 39, p. 132-137). AVC ischemic (AVCI) cel mai des  
10 apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile de la naștere cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii (Steinlin M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. Neuropaediatrics, 2012, no 43, p. 1-9). Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferite față de AVC la adult. Printre factorii etiologici ai AVC la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice,  
15 anomalii de dezvoltare a vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomalii arterio-venoase), stările protrombotice ereditare și dobândite etc. (Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. Pediatric Stroke. J. Korean. Neurosurg. Soc. 2015, vol 57(6), p. 396-400). La copilul mic AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate. La fel, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante (Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. Italian Journal of Pediatrics 2015, p. 41-95, doi:10.1186/s13052-015-0174y; Steinlin M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. Neuropaediatrics, 2012, no 43, p. 1-9). Uneori, la nou-născut, care face un AVC, simptomele clinice sunt subtile sau este  
20 asimptomatic până la vârsta de 4...8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat (Steinlin M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. Neuropaediatrics, 2012, no 43, p. 1-9; Pergami P., Thayapararajah S.W., Seemaladinne N. West Virginia University Pediatric Stroke Registry. Clinical Description and Risk Factors Identification in Patients From a Rural Area. Clinical Pediatrics, 2015, vol. 54(1), p. 40-46). ACV este o patologie cu un grad înalt de invalidizare care, în 12% de cazuri, duce la letalitate, iar în 70% de cazuri dezvoltă un deficit neurologic stabil (Pergami P., Thayapararajah S.W., Seemaladinne N. West Virginia University Pediatric Stroke Registry. Clinical Description and Risk Factors Identification in Patients From a Rural Area. Clinical Pediatrics, 2015, vol. 54(1), p. 40-46).  
25  
30  
35  
40 Acuratețea și rapiditatea stabilirii diagnosticului de AVC la copil, cât și măsurile de tratament administrate precoce sunt importante pentru evitarea apariției ulterioare a complicațiilor neurologice (Kirton A., Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. Lancet Neurol., 2015, no 14, p. 92-102), sau apariția recurențelor AVC (repetat), frecvența căruia constituie în jur de 30% printre copii (Per H., Unal E., Poyrazoglu H.G., Ozdemir M.A., Donmez H., Gumus H., et al.: Childhood stroke: results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. PediatrNeurol, 2014, no 50, p. 595-600).
- Studiile efectuate în perioada 1990...2005 privind AVC-ul pediatric, îl plasează în topul celor 20 de cauze de deces printre copii la nivel global (Steinlin M.A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. Neuropaediatrics, 2012, no 43, p. 1-9). Unele studii demonstrează că 10...25% dintre copiii  
45 afectați decedează, 25...30% din ei au AVC repetat, 66% vor dezvolta sechele neurologice, tulburări comportamentale și de învățare, printre care dificultăți de înțelegere și retard cognitiv-verbal (Pergami P., Thayapararajah S.W., Seemaladinne N. West Virginia University Pediatric Stroke Registry. Clinical Description and Risk Factors Identification in Patients From a Rural Area. Clinical Pediatrics, 2015, vol. 54(1), p. 40-46).  
50  
55 AVC pediatric include trei subtipuri: AVCI (este definit ca un infarct focal brusc diagnosticat prin neuroimagerie sau la autopsie și poate rezulta în AVCI arterial - cel mai comun, după o ocluzie bruscă a unei artere - 50% cazuri), tromboza sinusului cavernos (CVST, este un infarct venos, după tromboza în sistemul venelor superficiale sau profunde, cauzat de tromboza

sinusului venos cerebral, 1:4 cazuri, asociat cu morbiditate majoră) și AVC hemoragic (AVCH, hemoragie intracerebrală, care apare după ruperea unui vas cerebral). AVCI este definit prin pierderea funcției cerebrale cauzate de diminuarea fluxului sanguin cerebral în aria afectată (Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.*, 2016, no 56, p. 8-17, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016). Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50% din cazuri, iar alți autori descriu o frecvență mai înaltă a AVCI până la 67...85% din cazuri (Mallick A.A., Ganesan V., Kirkham F.J. et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet. Neurol.*, 2014, no 13, p. 35-43). Diagnosticul rapid și exact este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul AVC la copii (Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.*, 2016, no 56, p. 8-17, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016; Mallick A.A., Ganesan V., Kirkham F.J., et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet. Neurol.*, 2014, no 13, p. 35-43).

Etiologia AVCI la copii este multifactorială, iar afecțiunile congenitale de cord sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în circa 30% de cazuri. Alți factori de risc cunoscuți sunt patologii vasculare, stările protrombotice, septicemia și siclemia (Elbers J., Wainwright M.S., Amlie-Lefond C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. *J. Pediatr.* 2015, vol 167(1), p. 19-24).

Neuroinflamarea reprezintă unul dintre principale mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVCI. În acest context, este actuală și importantă aprecierea nivelului periferic al markerilor inflamatorii, responsabili pentru debutul și patogeneza AVCI, fie pentru recuperarea acestuia (Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A., et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation.* 2016, vol 19. doi: 10.1155/2016/3957958.3957958; Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports.* 2009, vol 11(1), p. 12-20, doi: 10.1007/s11886-009-0003-2). Studiile clinice și investigațiile cercetătorilor din domeniu au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVCI la copii sunt diferite de AVCI la adulți (Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports.*, 2009, vol 11(1), p. 12-20, doi: 10.1007/s11886-009-0003-2).

Datele literaturii științifice biomoleculare pun în evidență rolul major al biomarkerilor în diagnosticarea și evaluarea pronosticului neurologic, patogenezei și recuperării AVCI la copii. În lista biomarkerilor sunt incluși unii markeri inflamatorii: citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1 $\beta$ , dar și alte molecule și factori biologici, proteina S100B, factorul ciliar neurotrofic (CNTF), anticorpii antifosfolipidici, etc. (Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A., et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation.* 2016, vol 19, doi: 10.1155/2016/3957958.3957958; Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports.*, 2009, vol 11(1), p. 12-20. doi: 10.1007/s11886-009-0003-2; Ambree O., Bergink V., Grosse L., Alferink J., Drexhage H.A., Rothermundt M., Arolt V., Birkenhager T.K. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2016, no 19:pyv103).

La copii manifestările clinice sunt diferite față de cele la adult, sunt obscure și cu polimorfism clinic variabil în funcție de vârsta copilului. Acestea fac dificilă diagnosticarea unui AVCI, în special în primele 6 ore de la debutul bolii. Doar 30% dintre copiii cu ACVI vor prezenta manifestări clinice confirmate prin investigații imagistice în fereastra terapeutică (Nasr D.M., Biller J., Rabinstein A.A. Use and In-Hospital Outcomes of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Pediatric Arterial Ischemic Stroke Patients. *Pediatric Neurology* 2014, no 51, p. 624-314; Rivkin M.J., de Veber G., Ichord R.N., Kirton A., Chan A.K., Hovinga C.A., Gill J.C., Szabo A., Hill M.D., Scholz K., Amlie-Lefond C. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 2015, no 46, p. 880-885). Copiii de vârstă fragedă vor prezenta manifestări atipice, în timp ce copiii de vârstă mai mare vor prezenta manifestări neurologice descrise la adulți (Bodey C., Goddard T., Patankar T., Childs A.M., Ferrie C., McCullagh H., Pysden K. Experience of mechanical thrombectomy for paediatric arterial ischaemic stroke. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2014, no 18, 730-735; Zhou Q., Yang D., Ombrello A.K., Zaviyalov A.V., Toro C., Zaviyalov A.V., et al. Early onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N. Engl. J. Med.*, 2014, no 370, p. 911-920). La copiii mai mari pe lângă manifestările neurologice precum: hemipareza, afazia, hemianopsia, în 30% de cazuri va fi prezentă cefaleea, crizele convulsive la 20...48% dintre

pacienți (Noje C., Cohen K., Jordan L.C. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. *Pediatr.Neurol.*, 2013, no 49, p. 237-242). Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune cercetarea tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copilul mic, pentru un potențial AVCI, cu efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală (Kalita J., Goyal G., Misra U.K. Experience of pediatric stroke from a tertiary medical center in North India. *J. Neurol.Sci.*, 2013, no 325, p. 67-73; Polan R.M., Poretti A., Huisman TAGM, Bosemani T. Susceptibility-Weighted Imaging in Paediatric Arterial Ischemic Stroke: A Valuable Alternative for the Noninvasive Evaluation of Altered Cerebral Hemodynamics. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2015, no 36, p. 783-788).

Referitor la tratamentul AVCI la copil există opinii contradictorii (Chung M.G., Lo W.D. Noninvasive Brain Stimulation: The Potential for Use in the Rehabilitation of Paediatric Acquired Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015, vol. 96(4 Suppl), S. 129-137; Gillick B.T., Kirton A., Carmel J.B., Minhas P., Bikson M. Paediatric stroke and transcranial direct current stimulation: methods for rational individualized dose optimization. *Front Hum. Neurosci.* 2014, no 8, p. 739). Reabilitatea de lungă durată după un AVCI la copil și evaluarea follow-up este foarte importantă (Gillick B.T., Krach L.E., Feyma T., Rich T.L., Moberg K., Menk J., et al. Safety of Primed Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Modified Constraint-Induced Movement Therapy in a Randomized Controlled Trial in Paediatric Hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015, no 96(4 Suppl), S. 104-113). Deși mortalitatea după AVC la copii este mai mică decât la adulți (3...6%), se atestă o rată mai înaltă a morbidității în circa 70% din cazuri. Aceasta impune crearea unor centre de îngrijire și de reabilitare a pacienților pediatriei cu AVC, o abordare multidisciplinară, evaluare și tratament înalt specializat (Pergami P., Thayaparajah S.W., Seemaladine N. West Virginia University Pediatric Stroke Registry. Clinical Description and Risk Factors Identification in Patients From a Rural Area. *Clinical Pediatrics*, 2015, vol. 54(1), p. 40-46; 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, no 16, p. 315).

Este cunoscută metoda de diagnostic al leziunilor hipoxic-ischemice ale sistemului nervos central și accidentului vascular cerebral ischemic la copii, care include analiza generală a sângelui, determinarea nivelului citochinelor TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , proteinei - C reactive și a imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM în serul sangvin. Acești indici sunt analizați în primele 4...6 ore de viață, datorită cărui fapt este posibilă diagnosticarea precoce a dereglărilor neurologice la copii cu AVCI [1].

Dezavantajele acestei metode sunt schimbarea unui număr mare de indici, ceea ce poate duce la apariția unor inexactități în determinarea stării sistemului nervos central la copii. Pe lângă aceasta, metoda cunoscută prevede stabilirea indicilor în primele 4...6 ore de viață, ceea ce nu întotdeauna este posibil de realizat, totodată nu dă posibilitate de a stabili gravitatea evoluției, pronosticul la distanță al dereglărilor neuropsihomotorii la acești copii.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în sporirea exactității și a veridicității la determinarea dimensiunii dereglărilor neuropsihomotorii la copii, care au suportat AVCI neonatal și pediatric pentru stabilirea unui tratament eficient.

Esența invenției constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, totodată, se colectează 2...3 ml de sânge venos, se centrifughează, se separă serul sangvin și se păstrează la o temperatură constantă de -20°C, se determină concentrația serică a factorului de creștere endotelial vascular, în cazul, când concentrația serică este mai mare de 296,23 pg/ml, se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.

Rezultatul invenției constă în diagnosticarea semnificativă a gradului dereglărilor neuropsihomotorii la copiii, care au suportat AVCI.

Avantajul invenției constă în diagnosticarea precoce a gradului și dimensiunilor dereglărilor neuropsihomotorii la copiii cu AVCI pentru administrarea tratamentului timpuriu, aprecierea gradului de invalidizare a copilului și pronosticului la distanță.

Metoda revendicată se realizează în modul următor. Pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, iar totodată, se colectează 2...3 ml de sânge venos, care se centrifughează, se separă serul, apoi se păstrează la o temperatură constantă de -20°C. Se determină concentrația serică a factorului de creștere endotelial vascular, și în cazul, când concentrația serică este mai mare de 296,23 pg/ml, se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.

Analiza imunoenzimatică s-a efectuat la analizatorul biochimic SHENERGY-H1 (SUA, firma Biotech). În diagnosticarea diferitor stări corelate cu lezarea structurilor cerebrale se

utilizează diverse metode (neurovizualizare, examenul electrofiziologic), însă în ultimii ani se acordă tot mai multă atenție diagnosticului de laborator, incluzând aprecierea proteinelor neurospecifice (PNS), moleculelor biologice active specifice țesutului cerebral, care îndeplinesc funcții specifice în SNC. Modificările concentrațiilor PNS au loc cu mult înainte de apariția

5 modificărilor funcționale sau structurate ale țesutului nervos, ceea ce permite diagnosticarea timpurie a multor patologii. Neurotrofinele, printre care și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) au capacitatea de a activa mai multe căi intracelulare de semnalizare, exercitând diferite efecte neuroprotective.

Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) a fost asociat recent cu factorul ciliar neurotrofic (CNTF) ca biomarker important în AVC (Choi E.J., Walker E.J., Shen F., Oh S.P., Arthur H.M., Young W.L., Su H. Minimal homozygous endothelial deletion of Eng with VEGF stimulation is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse. *Cerebrovasc. Dis.*, 2012, vol. 33, p. 540-547). La modelele animale, factorul ciliar neurotrofic (CNTF), care este reglat endogen în cadrul unui debut al AVCI, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii

10 (Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development.*, 2012, vol. 139, p. 1371-1380). Factorii de creștere vasculară endotelială (VEGF) s-au dovedit a participa la: ateroscleroză, arteriogenează, edem cerebral, neuroprotecție, neurogenează, angiogenează, creier postischemic, repararea vaselor, efectele celulelor stem transplantate, în AVCI experimental. Factorii de creștere vasculară endotelială (VEGF, incluzând VEGF-A, VEGF-B și

20 factorul de creștere placentar sau PlGF) au roluri importante în dezvoltarea și funcționarea sistemelor circulatorii și nervoase, deci nu trebuie să fie surprinzător să le găsim implicate în AVC, care apare la interacțiunea acestor sisteme (Kimura R., Nakase H., Tamaki R., Sakaki T. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces brain edema formation and venous infarction. *Stroke.* 2005, no 36, p. 1259-1263).

VEGFs exercită efecte trofice și protectoare directe asupra neuronilor, astfel, încât ambele acțiuni vasculare și neuronale sunt relevante pentru AVCI (Kimura R., Nakase H., Tamaki R., Sakaki T. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces brain edema formation and venous infarction. *Stroke.*, 2005, no 36, p. 1259-1263). Mai multe studii au evidențiat efectele ischemiei cerebrale asupra expresiei VEGF și a receptorilor VEGF, în special la hotarul zonei de

25 ischemic sau penumbra ischemică. Această regiune, care înconjoară miezul infarctului, rămâne reperfuzabilă în așteptare, iar rezultatul clinic al AVCI este puternic influențat de soarta penumbrei (Zhu W., Shen F., Mao L., Zhan L., Kang S., Sun Z., Nelson J., Zhang R., Zou D., McDougall C.M., Lawton M.T., Vu T.H., Wu Z., Scaria A., Colosi P., Forsayeth J., Su H. Soluble FLT1 gene therapy alleviates brain arteriovenous malformation severity. *Stroke.* 2017, no 48, p. 1420-1423). VEGF-A este un mediator principal al angiogenezei cerebrale, care este crescut după AVCI la rozătoare și la oameni (Zhu W., Shen F., Mao L., Zhan L., Kang S., Sun Z., Nelson J., Zhang R., Zou D., McDougall C.M., Lawton M.T., Vu T.H., Wu Z., Scaria A., Colosi P., Forsayeth J., Su H. Soluble FLT1 gene therapy alleviates brain arteriovenous malformation severity. *Stroke.* 2017, no 48, p. 1420-1423). Angiogeneza creierului este un proces bine controlat, care este reglat de factorii

30 de creștere, derivați neuroectodermici ce leagă receptorii tirozinkinazelor exprimați de celulele endoteliale (Ebinger M., Ipsen N., Leonards C. O. et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-3 predicts one-year outcome after ischemic stroke. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.*, 2015, vol. 123(8), p. 461-465, doi: 10.1055/s-0035-1554632).

#### Exemplul 1

45 Pacienta A., vârsta 14 ani, a fost internată pe data de 06.10.2014 la IMSP Institutul Mamei și Copilului, prezentând acuzele: 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,

50 radiocarpiene și interfalagiene proximale cu tumefierea lor, redoare matinală, timp de cca 30 de min, febră (39°C, preponderent seara, timp de 6 zile), slăbiciune generală.

Istoricul bolii. Se consideră bolnavă de cca 1 săptămână, când au apărut dureri lombare. Peste 2 zile s-a asociat febra de 38,5°C. A administrat de sine stătător antipiretice. Starea fără ameliorare, febra persistă, s-au adresat la medicul de familie, care a indicat analiza generală a

55 urinei, în urma căreia s-a determinat leucociturie. Îndreptată la IMSP IM și C.

Peste 8 zile de la debutul bolii a fost internată în secția Nefrologie a IMSP IM și C, Chișinău.

Istoricul vieții: SI, NI, care au decurs fără particularități. Nașterea la 36 săpt., masa la naștere = 5160 g, talia 58 cm. Apgar 6/8. Antecedente fiziologice: Ciclu menstrual de la 12 ani.

- Antecedente patologice: La naștere – EPHI; La 3 luni – dermatită atopică. La 6 ani – sindrom neurotic. La 11 ani – herpes zoster (la 5 ani – varicelă).
- Ianuarie 2014 (13 ani) – amigdalectomie totală.  
Vaccinată conform Calendarului Național de Vaccinări.
- 5 Anamneza alergologică: alergie la nuci.  
Antecedente eredocolaterale: nu a avut; mai are un frate de 7 ani, sănătos, părinții sănătoși.  
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 de gradul II. Sindrom antifosfolipidic. AVC mixt acut în bazinul ACP și ACM pe stânga cu hemipareză pe dreapta. Afectarea SNC – vasculită cerebrală difuză cu componentă hemoragică și ischemică la nivelul lobilor parietooccipitali bilateral și talamus pe stânga. Hematom subdural în emisfera dreaptă, multiple microhemoragii. Insuficiență cardiacă CF II NYHA. Anemie carențială, grad III. Insuficiență renală, gr. I.
- 10 Examenul clinic la internare relevă următoarele dereglări:  
Starea generală: gravă, stabilă.  
Inspecția: tegumentele palide, uscate, sindrom Raynaud moderat. Rash malar moderat, buzele uscate cu fisuri. Pastozitate moderată a membrelor inferioare. Tumefierea și limitarea mișcărilor în articulațiile interfalangiene, metacarpofalangiene, coate, genunchi și articulațiile talocrurale.
- 20 Aparatul respirator: respirație aspră; lipsesc ralurile.  
Aparatul cardiovascular: zgomote cardiace atenuate, bradiaritmice, suflu sistolic la apex.  
Tractul gastrointestinal: limba saburală cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpate. 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, trage piciorul drept. Probele de coordonare executate incorect pe dreapta. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.
- 25 Examenul clinic efectuat în dinamică, peste 3 săptămâni de la debut, atestă:  
Starea generală: foarte gravă, cu pericol pentru viață.  
Inspecția: tegumentele palide, uscate. Rash malar moderat. Cearcăne sub ochi, erupții hemoragice peteșiale la nivelul extremităților superioare, vasculită. Erupții hemoragice pe plante bilateral, pe trunchi antero-superior, în cavitatea bucală. Pastozitate a membrelor inferioare.
- 30 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 auscultație. 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.
- 35 Aparatul uro-genital: 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 – este negativă. Mersul imposibil de evaluat. Nu poate executa probele de coordonare. ROT superioare și inferioare D>S, hiperreflexie.
- 40 Rezultatele investigațiilor paraclinice au fost următoarele:  
(18.09.2014) Analiza generală a sângelui (AGS): Hb (g/l) – 93; er ( $\times 10^{12}$ ) 3,0; IC - 0,94; leu ( $\times 10^9$ ) - 6,1; nes (%) – 16; segm. (%) – 54; eo (%) – 2; ly (%) – 20; mo (%) – 8; VSH (mm/h) – 58.
- 45 Analiza generală a urinei (AGU): culoare – roșie; reacția – acidă; transp. – tulb.; proteine - 0,2; ep/plat – 0-1; leucocite – 20-24; eritrocite – acoperă c/v.  
Proba Neciporenko: leuc. – 3,6; er. – 10,8; reacția – acidă.  
Funcția renală: ureea serică – 6,0; creatinina serică – 72.
- 50 Investigațiile de laborator: fibrinogen=4,8 g/l, proteina - C reactivă = 24 mg/l, ASL-O=200 U/ml, proteina totală=45 g/l, ureea=26.4 mmol/l, creatinina=245  $\mu$ mol/l. Frațiile 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 Neciporenko (21.10.2014): leucocitele acoperă tot câmpul de vedere; rata filtrării glomerulare: 79 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- 14.10.2014 – cefalee occipitală pronunțată, hipotensiune arterială (60/30mmHg) → transfer
- 5 ATI (15.10.2014)
- Manifestări clinice: cefalee, vertij, senzație de greață, vome, lombalgii;
- stare de somnolență, dificultăți la fixarea privirii;
  - erupții hemoragice peteșiale la nivelul extremităților superioare – mâna dreaptă, palme, falange, vasculită; erupții hemoragice unice pe plante bilateral; noi erupții hemoragice pe trunchi, pe membrele superioare; erupții în cavitatea bucală.
- 10
- FCC=82/95 bpm
  - TA=86/43 mm Hg
  - Zgomotele cardiace atenuate, bradicardice; suflu sistolic la apex.
  - Urinări rare, în cantități reduse (530 ml/24 h).
- 15 Status neurologic:
- Scara Glasgow: E-3 p M-5p V-4p, total=12 p – stare de somnolență.
- Nervii cranieni: pupilele D=S, reacția fotopupilară diminuată.
- Sensibilitatea: pe dreapta diminuată.
- Reflexele osteo-tendinoase: reflexul maseter: norma; reflexul bicipital: D<S; reflexul
- 20 tricipital: D<S.
- reflexul stilo-radial: D<S; reflexele abdominale: prezente; reflexele rotuliene: D<S; reflexele achiliene: D<S; reflexele patologice: abs.
- Motilitatea:
- Ortostațiune – menține cu dificultate.
- 25 Forța musculară – MSS, MSD, MIS, MID- 4 p (proximal/distal)
- Tonusul muscular: hipotonie în mușchii membrelor pe dreapta.
- Funcțiile cerebeloase: greu de apreciat.
- Semnele meningiene: negative.
- Funcțiile sfincteriene: păstrate.
- 30 Tulburări ale vorbirii: greu răspunde la întrebări.
- Psihic: dezorientare în timp și spațiu.
- Investigațiile imagistice:
- RMN cerebrală data examinării: 06.10.2014.
- Concluzie: semne pentru focare multiple localizate preponderent în substanța albă a lobilor
- 35 frontali, care pot fi caracteristice unui proces demielinizant. Mastoidită pe dreapta.
- RMN cerebrală, 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-occipitali bilateral și la nivelul talamusului pe stanga (8x16 mm). Hematom subdural subacut – cronic la nivelul emisferei drepte, cu diametrul transvers până la 18 mm parieto-occipital pe linia mediană. Multiple microhemoragii.
- 40 CT cerebral, data examinării 06.10.2014.
- Concluzie: modificări patologice intracerebrale nu se vizualizează.
- Radiografia palmelor. 24.09.14: eroziuni = 0; pensări = 0; indicele radiocarpal dr/st-59%; indicele osteoporotic – 0,52; scor Sharp – 0.
- 45 Radiografia cutiei toracice. 21.10.14: pulmonii pneumatizați neuniform. Desenul pulmonar intensificat. Hilii sunt cu structură redusă. Reacția pleurei interlobare. Conturul mediastinului drept șters. Medio-bazal pe dreapta – infiltrație pneumonică. Sinusurile libere. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Lobul superior pe stanga – hiperumflat compensator.
- Concluzie: bronhopneumonie pe dreapta (Pneumonie hipostatică)

50

ECG

Tabelul 1

25.09	Ritm sinusal; AE – normală Frecvența 1 min. = 77 /min. PR=130 ms; QRS= 88ms
9.10	Ritm – tahicardie sinusală; AE – normală FCC=115/min. PR=0,136 s; QRS=0,098 s
15.10	Ritm sinusal; AE – dreapta FCC=78/min.



	PR=0,124 s; QRS=0,09 s
20.10	Ritm sinusal, neregulat; AE – normală Frecvența 1 min. = 81-69-75 /min. RR=0,74-0,87''; PQ=0,12-0,08; QRS=0,06; QT=0,34

Ecocardiografia

Tabelul 2

		25.09.14	20.10.14	14.11.14
FS VF		45%	37%	37%
FE VS		76%	67%	67%
Funcție de contracție segmentară		Nu este afectată	Nu este afectată	Nu este afectată
Pericard	Foițe	Subțiri	Subțiri	Subțiri
	Lichid	Absent	După VS – 6,0 mm (N)	Absent
	SIV	Etanșe	Etanșe	Etanșe
	SIA			
Doppler Eco-CG				
Valva mitrală		Regurgitare +	Regurgitare +++	Regurgitare ++
Valva tricuspida		Regurgitare +		Regurgitare ++
Valva aortică		V max. – N	V max. – N / Regurgitare ++	V max. – N
Concluzie		Cavitățile cordului nu sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS – N Cordaj fals în VS. PVM gr. I. Insuficiență mitrală gr. I. Insuficiență tricuspida gr. I	Sunt dilatate cavitățile AS și VS. Funcția de pompă a miocardului VS – N. Cordaj fals în VS. PVM gr. I. Insuficiență mitrală gr. III. Insuficiență tricuspida gr. II	Cavitățile cordului nu sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS – N. PVM gr. I. Insuficiență mitrală gr. II. Insuficiență tricuspida gr. II. Insuficiență v. pulmonare gr. I

Scintigrafia renală (dinamică și statică) 25.09.14.

- 5 Concluzie: rinichiul stâng localizat tipic, contur clar, regulat. Creșterea în dimensiuni. PRF repartizat neuniform. Funcțiile de filtrare glomerulară și excreție sunt reduse. Reținere considerabilă a PRF în sistemul pielo-caliceal. Rinichiul drept localizat mai jos decât localizarea tipică, contur clar, regulat. Rinichiul de dimensiuni normale. PRF repartizat neuniform. Funcțiile de filtrare glomerulară și excreție sunt reduse. Reținere considerabilă a PRF în sistemul pielo-caliceal. Se atestă circulația îndelungată a PRF în patul sangvin.

10 EEG, data examinării 23.10.2014.

- 15 Concluzie: schimbări moderate ale activității bioelectrice a creierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predomină undele 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.

10.11.2014. Concluzie: schimbări moderate ale activității bioelectrice a creierului cauzate de o hipovoltare a biopotențialelor cu lipsa diferenței interzonale. Asimetria interemisferică patologică, activitatea iritativă și epifenomenele lipsesc.

20 Biopsia renală, data examinării 12.11.2014.

- 20 Concluzie: modificările atestate indică asupra glomerulonefritei acute proliferative lobulare mezangio-capilare cu sindrom nefrotic.

- 25 În urma examenului clinic și paraclinic al pacientei 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:

Sectia reumatologie 02-14.10.2014:

- sol. Metilprednisolon 500 mg + sol. NaCl 0,9%-200,0 ml 1 dată /zi (13 zile), i/v,

- Fraxiparină 1500 U.I. s/c 1 d/zi (6 zile), apoi
  - Warfarină 3 mg 1 dată /zi,
  - sol. Ciclofosfamidă 500 mg + sol. NaCl 0,9%-200,0 ml 1 dată, i/v,
  - Metipred 32 mg:
  - 5 7:00 - 16 mg
  - 9:00 - 8 mg
  - 12:00 - 8 mg,
  - Dipiridamol 25 mg x 3 ori/zi,
  - Maalox 8,0 ml x 3 ori/zi,
  - 10 ➤ Omeprazol 20 mg x 2 ori/zi,
  - Enalapril 5 mg x 2 ori/zi,
  - Indapamidă 1,5 mg – 1 dată/zi,
  - Aspirină cardiacă 75 mg – 1 dată/zi,
  - Terapie cu steroizi: Prednisolon per os, inițial 32 mg/zi, apoi 27,5 mg/zi.
  - 15 Secția RTI 15.10-4.11.2014
  - Pulsterapie cu Ciclofosfamidă 500 mg cu Metilprednisolon 500 mg (3 zile),  
apoi schema individualizată Ciclofosfamidă 100 mg cu sol. Dexametazon 8 mg/zi, 10 zile, peste 1  
zi,
  - Prednisolon 40 mg:
  - 20 7:00 - 16 mg
  - 9:00 - 8 mg
  - 12:00 - 8 mg
  - Furosemid 1 ml x 3 ori/zi (5 zile),
  - Ceftriaxon 1 g x 2 ori/zi (4 zile), apoi Cef tazidim 1g x 2 ori/zi (3 zile), apoi
  - 25 Prepenem 1 g x 2 ori/zi (10 zile), i/v,
  - sol. Pentilin 2,5 ml + sol. NaCl 0,9%-100,0 ml de 2 ori/zi,
  - Voltaren 50 mg x 2 ori/zi,
  - Enalapril 5 mg x 2 ori/zi,
  - Verospiron 1 tab./zi (5 zile), apoi Diacarb 250 mg 1 dată /zi (3 zile),
  - 30 ➤ Maalox 8,0 ml x 3 ori/zi,
  - Warfarina 3 mg 1 dată/zi,
  - Phenobarbital 100 mg x 2 ori/zi, apoi 100 mg/zi,
  - Lactofiltru 1 tab. x 3 ori/zi,
  - Fluconazol 150 mg, 5 zile.
  - 35 Secția reumatologie 05-18.11.2014
  - Prednisolon 35 mg, apoi 30 mg (din 17.11.14)
  - 7:00 - 20 mg                      7:00 - 20 mg
  - 9:00 - 10 mg                      11:00 - 10 mg,
  - 12:00 - 5 mg
  - 40 ➤ Sol. Recormon 0,2 ml 1 dată/săptămână,
  - Warfarină 3 mg 1 dată/zi,
  - sol. Ketril 1 mg 1 d. + sol. NaCl 0,9% - 3,0 ml + sol. Dexametazon 8 mg, apoi
  - sol. Ciclofosfamidă 100 mg + sol. NaCl 0,9% – 100,0 ml, apoi sol. Urometixan 2,0 ml + sol. NaCl
  - 0,9%-100,0 ml, apoi sol. Glucoză 10% – 100 ml, 1 dată/săpt., i/v,
  - 45 ➤ Biseptol 480 mg, 1 dată/săpt.,
  - Maalox 8,0 ml x 3 ori/zi,
  - Omeprazol 20 mg x 2 ori/zi,
  - Spironolactona 50 mg – 1 dată/zi,
  - sol. Diclofenac 75 mg – 3 ml: 3,0 ml 1 dată /zi, i/m (din 17.11.14),
  - 50 ➤ sol. Cef tazidim 1g x 2 ori/zi (din 17.11.14).
- Astfel, tratamentul complex a inclus: pulsterapie combinată cu Ciclofosfan 200 mg și Metilprednisolon 500 mg; antibioticoterapie: Ceftriaxon, Cefoperazon, Prepenem, gastroprotectoare; dezagregante: Dipiridamol; anticoagulante: Fraxiparină, apoi Warfarex, antiinflamatoare per os, i/m: Diclofenac, apoi Meloxicam; antihipertensive: IEC; diuretice: Spironolactona, enterosorbenți, antimicotice, anticonvulsivante: Phenobarbital, Eritropoetină 2000 U s/c.

55 Diagnosticul clinic: lupus eritematos sistemic, evoluție acută, grad înalt de activitate (artrită, afectarea mucoaselor, capilarită, vasculită, nefrită, afecțiunea SNC, anti-ADN, anti-ANA, Ac antifosfolipidici, Ac anticardiolipinici). Sindrom antifosfolipidic. Insuficiență cardiacă, CF II

NYHA. Anemie gr. II. Hematom parasagital (cronic) parieto-occipital pe dreapta în resorbție (9 mm). Defect lacunar la nivelul materiei albe parietal pe stanga (11x17 mm) confirmat prin RMN cerebrală.

5 În urma agravării stării de sănătate a pacientei s-au luat toate măsurile de rigoare pentru a corija și menține indicii vitali, ceea ce a dus la ameliorarea treptată. Pacienta a fost externată pe data de 18.12.2014, fiind la evidența medicului de familie și a specialiștilor de profil.

Peste 3 luni. Artralгии moderate (SVAD – 40...50 mm) la nivelul articulației genunchiului bilateral D > S; tumefierea articulației genunchiului bilateral D > S; redoare matinală cca 10...15 min; febră până la 38°C, timp de 1 zi; cefalee periodică; slăbiciuni generale, fatigabilitate.

10 Examenul obiectiv: dispnee mixtă la efort mediu. Auscultativ – murmur vezicular, raluri nu se determină. FR 19/min.

Șoc apexian în spațiul V-VI i/c, stâng. Zgomotele cardiace ritimice, ușor tahicardice, zg. I atenuat la apex. Suflu sistolic gr. IV-V la apex și focarul valvei tr. pulmonar, gr. III-IV focarul aortic și valvei tricuspide.

15 FCC 102/min. TA MS 110/70 mm Hg, MD 100/60 mm Hg.

Ficatul +2,0...2,5 cm sub rebordul costal drept. Splina nu se palpează.

Sistemul urogenital: semnul Giordani negativ bilateral; micțiuni libere, indolore; organele genitale externe dezvoltate conform vârstei, sex feminin; amenoree secundară din luna octombrie 2014.

20 Tratament:

Repaus la pat

Dieta nr. 7

➤ Prednisolon 25 mg

7:00-20 mg; 11:00-5 mg,

25 ➤ sol. Recormon 2000 1 dată/săptămână,

➤ Warfarină 3 mg 1 dată/zi,

➤ sol. NaCl 0,9% – 3,0 ml + sol. Dexametazon 8 mg, apoi sol. Ciclofosamidă 400 mg + sol. NaCl 0,9% – 150,0 ml, apoi sol. Urometixan 2,0 ml + sol. Glucoză 10% – 150 ml, 1 dată,

30 ➤ Bisepitol 480 mg, 1 dată/săpt.,

➤ Maalox 7,5 ml x 3 ori/zi,

➤ Omeprazol 20 mg x 2 ori/zi,

➤ Spironolactonă 50 mg – 1 dată/zi,

➤ Sol. Diclofenac 7,5 mg – 1 dată/zi,

35 ➤ Sol. Cefotaxim 1,5 g x 2 ori/zi,

➤ Fenobarbital 100 mg – 1 dată/zi,

➤ Sol Na Cl+ Sol. Pentilin 2,0 i/v – 1 dată/zi,

Criteriile de identificare a LES:

1) rash malar – eritem facial fix, cu respectarea șanțului nazo-labial;

40 2) lupus discoid – placarde eritematoase cu cruste keratozice aderente;

3) fotosensibilitate – rash cu distribuție pe zone expuse la razele ultraviolete;

4) ulcerații orale – ulcerații indolore orale sau nazofaringiene;

5) artrite – durere, tumefacție și exudat la nivelul a două sau mai multe articulații; artrite cu caracter noneroziv;

45 6) serozite – pleurită/pleurezie cu anamneză de durere pleurală/frecătură pleurală (obiectivată de medic), respectiv revărsat lichidian pleural sau pericardită (obiectivată prin ECG sau ecografic sau prin auscultația frecăturii pericardiace);

7) afectarea renală – proteinurie > 0,5 g/24 h; cilindruerie – cilindri celulari granuloși, hematici, micști;

50 8) afectarea neurologică – convulsii cu anamneză de convulsii tonico-clonice; psihoză cu excluderea etiologiei iatrogene, metabolice (uremie, cetoacidoză, diselectrolitemie);

9) afectarea hematologică – anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv, reticulocitoză, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie;

55 10) anomalii imunologice – prezența anticorpilor anti-ADNdc; prezența anticorpilor anti-Sm sau a anticorpilor antifosfolipidici, aceștia din urmă fiind obiectivizați prin atestarea titrurilor crescute ale anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM; sau test fals-pozitiv pentru lues, persistent > 6 luni, confirmat prin teste de fluorescență sau de imobilizare a spirochetei; sau prezența anticoagulantului lupic;

11) prezența anticorpilor antinucleari – titre anormale de AAN (determinate prin imunofluorescență sau tehnici echivalente), în absența medicamentelor inductoare de Lupus.

24.09.15. ASL-O  $\geq$  200 IU/ml (N <200); CPR  $\geq$  24 mg/l (N < 6); FR – neg.

EcoCG: PVM gr. I (5,0), valva mitrală indurată, insuficiență mitrală, gr. I.

5 Scintigrafia renală în dinamică: RS mărit peste dimensiunile normale, funcția de filtrație și excreție încetinite bilateral. Reținerea îndelungată a PRF în sistemul pielocaliceal bilateral.

Tratament inițiat: terapie cu AINS (Diclofenac); Gastroprotectoare (Maalox); GCS intraarticular; Inhibitoare ale enzimelor de conversie (Enalapril 5 mg de 2 ori).

După 2 săptămâni:

10 Acuze: t°=N; cefalee frontală seara și dimineața, slăbiciune generală, inapetență, artralgi moderate în genunchi, talocrurale, radiocarpine și IFM bilateral; redoare matinală (cca 30 min), mers dereglat, mialgii în membre inferioare bilateral, valori tensionale ridicate (până la 210/100 mm Hg).

15 Examenul obiectiv: tegumentele palide, uscate. Hiperemia moderată a obrazilor, buzele uscate, cu fisuri. Pastozitate neînsemnată a membrelor inferioare; FCC=76/min.; TA:01.10.14=100/70 mm Hg; 02.10.14=150/100 mm Hg; 03.10.14=210/100 mm Hg.

Examen imunologic

Tabelul 3

ANA	0-1,0 U/ml	1,7
ACL IgG	0-10,0 U/ml	53,8
ACL IgM	0-7,0 U/ml	> 81,6
Anti-fosfolipide IgG	0-10,0 U/ml	66,7
Anti-fosfolipide IgM	0-10,0 U/ml	262,3
ANCA MPO (anti-mieloperoxidaza IgG)	0-5,0 U/ml – negativ > 5,0 U/ml – pozitiv	-
ANCA PR3 (anti-proteine 3 IgG)	0-5,0 U/ml – negativ > 5,0 U/ml – pozitiv	-

20 **Concluzie:** Maladie difuză a țesutului conjunctiv. LES, evoluție acută gr. III. Nefrită lupică. Sindrom antifosfolipidic marcat (anti-cardiolipină IgM și IgG majorate, antifosfolipide IgM și IgG majorate).

Investigații efectuate în dinamică:

RMN cerebral, data examinării 15.07.2016.

25 **Concluzie:** multiple arii de encefalomalacie pe conturul giral parietooccipital, bilateral. Defect lacunar (cu imbibiție 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.

30 **Concluzie:** vegetații Libman-Sacks pe valva mitrală. Insuficiență mitrală de gradul II. Alte devieri nu s-au depistat.

Examenul USG al articulațiilor genunchilor, data investigării 12.12.2016.

**Concluzie:** semne ecografice de 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.

35 În perioada acută nivelul seric al VEGF: 837 pg/ml, ceea ce denotă prezența de accident cerebral vascular ischemic, ceea ce a fost confirmat prin investigațiile paraclinice efectuate.

La distanță nivelul seric al VEGF: 438 pg/ml.

40 La momentul actual pacienta prezintă unele sechele după AVC 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.

Exemplul 2

45 Pacienta C, vârsta 14 luni, după un traumatism cranio-cerebral ușor, cauzat de cădere accidentală de la înălțimea de aproximativ 50 cm. După accident, copilul nu a pierdut cunoștința, dar a manifestat pe parcursul primelor 24 de ore o agitație mai marcată, refuzul alimentației. În următoarea zi, după traumă, copilul a dezvoltat o hemipareză acută pe dreapta și accese convulsive focale motorii. La examenul neurologic scorul Glasgow indica 14 puncte, la nivelul nervilor

cranieni nu au fost determinate modificări patologice. S-a constatat o hemipareză pe dreapta a membrului superior și membrului inferior, fără implicarea musculaturii faciale. De urgență, având în vedere vârsta pacientei, a fost efectuată neurosonografia. La examenul prin neurosonografie s-a depistat în parenchimul cerebral pe stânga, în proiecția talamică, o formațiune solidă (28x33 mm), iar pe dreapta, la nivelul cornului anterior, o altă formațiune solidă (12x10 mm).

Pentru determinarea etiologiei acestor modificări a fost indicată o examinare prin RMN cerebrală, care a apreciat un focar ovoid de ischemie subacută (25x15 mm), la nivelul nucleilor bazali pe stanga, cu implicarea putamenului și a capsulei interne pe stânga. De asemenea, a fost depistat un defect lacunar cronic (14x14 mm) la nivelul materiei albe periventriculare frontale pe dreapta, cu implicarea parțială a putamenului drept.

Deoarece accidentele vasculare la copii prezintă un eveniment rar întâlnit, pentru depistarea originii focarului ischemic a fost efectuată o serie de examinări. Pentru a exclude embolismul cauzat de patologia cardiacă, a fost efectuată ecocardiografia. Prin această examinare nu au fost determinate anumite modificări: cavitățile cordului nu au fost dilatate, iar funcția de pompă a miocardului a fost păstrată.

Pentru excluderea tulburărilor de coagulare au fost efectuate testele de coagulare specifice (nivelul trombocitelor, fibrinogenul, INR-ul, TTPA etc.). Rezultatele obținute nu au stabilit tulburări ale coagulabilității. A fost analizată și posibilitatea existenței maladiilor sistemice, în special a lupusului eritematos sistemic. Astfel au fost analizați anticorpii antinucleari, antifosfolipidici. Rezultatele obținute nu au arătat prezența unor dereglări.

Pentru evaluarea anomaliilor vasculare cerebrale a fost efectuată angiografia convențională. Astfel, prin acest examen a fost depistată o anomalie vasculară, caracterizată prin hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stanga.

Concluzia este, că traumatismul cerebral ar putea servi drept factor trigger, cu provocarea ulterioară a unui vasospasm secundar al arterelor vertebrale, care sunt hipoplaziate în cazul nostru, cu o limitare a fluxului sangvin în arterele lenticulostriate și cu o ischemizare în regiunea nucleilor subcorticali.

Acești copii trebuie atent monitorizați o perioadă îndelungată, deoarece prezintă un risc de recurență pentru accidente vasculare cerebrale ischemice. Recuperarea neurologică a copilului a fost rapidă, datorită plasticității marcate a sistemului nervos la această grupă de vârstă. Copilul și-a recuperat mișcările în brațul și piciorul drept peste 5 săptămâni după debutul ischemiei.

În perioada acută nivelul seric al VEGF: 853 pg/ml.

La distanță nivelul seric al VEGF: 421 pg/ml.

Tratamentul AVC acut la copiii de vârstă mică este bazat pe administrarea de diuretice osmotice (cum ar fi manitol 0,25...0,50 g / kg de 4...6 ori pe zi), pentru a reduce edemul perilezional, și anticoagulante orale, pentru a preveni un accident vascular cerebral acut pe fundal de patologii concomitente (boli emboligene de inimă, trombofilie și disecții arteriale traumatice acute).

Exemplul 3

Pacienta E., vârsta de 2 ani și 7 luni, internată în data de 24.02.2015 la IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Acuzele la internare: nu apucă bine lucrurile cu mâna stângă și mâna dreaptă, nu merge, greu își menține echilibrul pe picioare, nu vorbește, fatigabilitate.

Istoricul bolii:

Aprilie 2014 (1 an 8 luni): pneumonie pe stânga cu febră 39,5°C, timp de 5 zile, pe fundalul căreia face prima criză convulsivă generalizată, ca urmare apare hemipareza pe stânga.

Este internată în IMSP IMC pe 26.04.2014, secția Reanimare, unde se efectuează:

AGS: anemie gr. I (Hb-94 g/l), leucocitoză (12x10<sup>9</sup>/l) cu formula deviată spre stânga, VSH mărit.

Radiografia cutiei toracice: pneumonie parahilară pe stânga.

Examen imunologic: IgM CMV (+) - 0,265, IgG CMV (+)- 500,0, IgG Herpes Virus (+)- 2,546

CT cerebral: encefalopatie reziduală.

Aprilie 2014. Diagnostic: encefalită de etiologie neprecizată (posibil virală). Hemipareză pe stanga.

Tratament anticonvulsivant (Carbamazepină), antiviral, antibacterian, preparate de Fe și Ca.

Tulburările motorii au regresat treptat timp de 2 săptămâni, rămânând doar monopareza moderat-ușoară în MS stâng.

Externată cu diagnosticul: monopareză superioară stângă. Convulsii simptomatice acute. Pneumonie parahilară pe stânga. Anemie fierodeficitară gr. I. Infecție citomegalovirotică activă și herpetică latentă.

5 Mai 2014. Diagnostic: monopareză superioară stângă. Convulsii simptomatice acute. Pneumonie parahilară pe stânga. Anemie fierodeficitară gr. I. Infecție citomegalovirotică activă și herpetică latentă.

Iunie 2014 (1 an 10 luni): Tratament de recuperare; Examen imunologic: IgG CMV (+)-69,6.

10 August-septembrie 2014 (2 ani 1 lună). Pe 30 august 2014, spontan a făcut o criză convulsivă generalizată, complicată cu status epilepticus. Internată repetat (II) în IMSP IMC, secția Reanimare.

Diagnostic: status epilepticus. Hemipareză acută pe dreapta. Suspiciune de ictus cerebral.

Septembrie 2014:

15 AGS: Anemie gr. I (Hb -100 g/l), leucocitoză ( $11,2 \times 10^9/l$ ), VSH mărit (19 mm/h).

ABS: parametrii în limitele normale.

LCR: incolor, proteine 0,099 g/l, citoza 7 celule/cv (5 limfocite, 2 neutrofile), Cl 120 mm/l, Glucoza 3,14 mmol/l.

20 Analize imunologice: IgM CMV (+), IgG CMV (+), IgG Herpes Virus (+); Auto Ac ANA 0,2, anti- ADN 8,4, Anticardiolipină IgG 3,1 Ig M 1,8, Antifosfolipid Ig G 3,8 Ig M 3,7, ANCA 0,8.

Curba Price-Jones: norma (d. er. 7,21).

EEG – epifenomene și asimetrie nu s-au înregistrat.

USG abdominal – hepatomegalie (+1 cm).

25 Ecocardiografia – cavitățile AS și AD dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS în limitele normale. Insuficiență mitrală gr. II, insuficiență tricuspida gr. I-II. Insuficiența v. Pulmonare gr. I. Hipertensiune pulmonară moderată (39 mm Hg).

Radiografia cutiei toracice – bronhopneumonie bilaterală.

Cardiologul: cardiopatie de geneză infecțioasă (infecție CMV, HSV). HTP moderată. Comunicare interatrială, arterio-venoasă (fistulă).

30 Tabloul RMN caracteristic pentru AVC tip ischemic în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga. Modificări atrofico-chistice-gliotice probabil postischemice sau postinflamatorii în lobii fronto-temporali pe dreapta.

Angio-RMN a vaselor intra-extracraniene cu contrast (08.09.2014).

35 Angio-RMN a vaselor intra-extracraniene cu contrast (08.09.2014). Arie patologică în proiecția nucleilor bazali pe stânga cu component hemoragic (capul nucleului caudal și nucleului lentiform, asociat cu conglomerat de structuri vasculare ramificate în porțiunea inferioară, de origine ischemică acută cu component hemoragic).

40 Arie difuză de encefalomalacie la nivelul lobului temporo-parietal drept asociat cu multiple ramificații vasculare accentuate adiacente. În secvențele de angiografie determinăm: stenoza MCA pe stânga în segmentul M1. Hipoplazie difuză a arterei vertebrale pe stânga. Contrastare neuniformă a arterelor cerebrale posterioare bilaterale (PCA).

DD: arteriopatie cerebrală difuză asociată cu leziuni ischemice cerebrale. Vasculită Moyamoya.

19.09.14. Consultația geneticianului.

45 Se presupune dereglarea metabolismului mitocondrial, sindrom MELAS.

Se recomandă: analiza sângelui și urinei pentru aminoacizi și acizi organici; profil acilcarnitinic; statutul lactatului; consult. oftalmologului; efectuarea audiogramei.

19.09.2014. Consultația cardiologului.

50 Diagnostic: cardiopatie ereditară (în cadrul maladiilor metabolice ereditare, boli mitocondriale) sau cardiopatie congenitală cu comunicare patologică interatrială sau arterio-venoasă, care mențin tabloul clinic de HTP. IC.

Se recomandă: angio-RMN cardiacă; Examen complex genetic.

55 Septembrie 2014. Tratament: antiepileptice (Carbamazepină 100 mg); antibioticoterapie (Ceftriaxonă 200 mg, de 3 ori pe zi); alimentație parenterală (Infazol); suplimente minerale (Clorură de potasiu, gluconat de Ca).

Diagnostic: AVC de tip ischemic în sistemul arterei cerebrale medii pe stânga cu hemipareză pe dreapta și disfazie motorie. HTP moderată. IC CF II NYHA. Bronhopneumonie bilaterală. Anemie fierodeficitară gr. I.

Arteriografie cerebrală prin TC 07.10.2014

Semne CT – lipsa contrastării ACI dextra (seg. extra- și intracerebral). ACA (partea precomunicantă) pe dreapta – parțial contrastată. ACM pe dreapta – contrast absent. ACA – hipoplaziată. Poligonul Willis tip deschis, nu se vizualizează ACP pe dreapta. Hipoplazia arterei vertebrale stanga segm. intracerebral.

5 Zona locală de atrofie posthemoragică a nucleului lentiform pe stânga. Zona difuză hipodensă cu contur șters în proiecția lobului temporo-parietal pe dreapta – caracteristice pentru leziuni ischemice cerebrale. Dilatarea moderată asimetrică sistemului ventricular. Pansinuzită. Deviație de sept nazal spre dreapta.

Noiembrie 2014 (2 ani 3 luni).

10 18.11.2014. ECO-cardiografia: dilatare izolată a AS și auriculului stâng bine vizibil. Insuf. VM gr. II (din dilatarea de inel). Posibil drenaj aberant al unui vas al auriculului stang.

Diagnosticul: Malformație cerebrovasculară (hipoplazia a. comunicante posterioare, hipoplazia a. cerebrale pe stânga). MCC. Drenaj venos aberant parțial. HTP moderată. IC CF I-II NYHA.

15 08.12.2014. ECO-cardiografia: Pericardită cronică constrictivă (pericardul este îngroșat, mai pronunțat de-a lungul peretelui VS, cu semne de calcificări focale) sau sugestie de cardiomiopatie restrictivă. VS și VD sunt normale, fără semne de disfuncție diastolică restrictivă. Atriile sunt dilatate. Atriomegalie stângă. Dilatarea sinusului coronarian (venă cavă superioară persistentă). Parametrii funcției de pompă a inimii sunt normali. În Dopler tisular – velocitățile miocardice sunt diminuate. Insuf. VM II, Insuf. V. Tric. I. Vena cavă inferioară este dilatată: 13 mm. FOP. HTP severă (55 mm Hg).

30.12.2014. Diagnosticul: dilatarea considerabilă a atriilor. HTP avansată (65 mm Hg). Cardiomiopatie restrictivă.

Coronarografie cu ventriculografie prin RMN 05.01.2015.

25 Dilatare pronunțată a AS și moderată a AD. Dilatarea pronunțată a apendajului AS. Tromb 21x9x10 mm in apendajul AS.

FOP – 4 mm. Defect septal interventricular subarterial 2-3 mm. Defectele septale fără impact semnificativ hemodinamic. Contrastarea moderată circulară a endocardului VS. Proces al mediastinului superior dreapta (limfadenopatie), al hilului pulmonar drept și al lobului mediu pulmonar (reticular).

30 29.12.2014-13.01.2015 – Cardiochirurgie.

AGS: anemie gr. I (Hb=98 g/l, Er-3,3\*10<sup>12</sup>/l). INR-1,2

Diagnosticul: cardiopatie restrictivă. Hipertensiune pulmonară avansată. FOP. Anomalie a vaselor cerebrale. AVC ischemic (IV, VIII-2014). Hemipareză pe stânga cu disfazie motorie. IC CF III NYHA.

35 Ianuarie 2015 – secția Cardiologie IMSP IMC.

AGS: anemie gr. I (Hb-102 g/l)

USG abdominal: hepatomegalie (+2 cm). Venele suprahepatice dilatate.

40 Radiografia cutiei toracice: MCC. HTP. Edem pulmonar. Pneumonie de stază bilaterală. IKT 0,55.

13.01.2015. Ecocardiografia: Este dilatată considerabil cavitatea AS, îngroșat PPVS, îngroșat pericardul. Impresie de formațiune (tromb) în cavitatea AS cu dimensi. 34\*21 fixat. Funcția sistolică a VS păstrată (FE-76%). Insuf. VM II. Insuf. Tri. Insuf. VP I. HTAP severă (55 mm Hg). Funcția diastolică: afectarea restricției E>A. DSA FOP 3 mm, DSV 2 mm.

45 17.01.15. Herpes simplex virus I, II ADN in ser – negativ.

HSV 1 IgG – 0,84 (N:0,2)

HSV 1 IgM – 0,08 (N:0,35)

Suspiciune de maladia Moyamoya.

Tratament: Captopril, Diacarb, Carbamazepină, Cardiopirină, Fromilid.

50 Diagnosticul: cardiopatie restrictivă. DSA tip FOP 3 mm, DSV subaortic 2 mm, Atriomegalie. Tromb in cavitatea AS. HTP severă. IC CF II-III NYHA. Malformație cerebrovasculară. Hipoplazia ACP și vertebrale pe stânga. Vasculita Moyamoya. AVC tip ischemic cu hemipareză pe stânga. Retenție verbală. Pneumonie pe stânga. Anemie gr. I.

55 Ianuarie-februarie 2015. Secția Cardiologie Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași.

Diagnosticul: cardiopatie restrictivă. Disfuncție diastolică VD. Pericardită lichidiană. FOP. Insuf. VM gr. I-II. Insuf. tri. gr. III. DSV mic, fără semnificație hemodinamică. Bloc AV gr. I. Suprasolicitare atrială stângă. Eozinofilie. Anemie carentială.

Investigații: analiza generală a sângelui: anemie (Hb-10,2 g/dl), eozinofilie (20%); timpul Quick (timp de protrombină) – 18,6 sec. (N 13...17); Activitate protrombinică – 80,4 % (N 70...100); INR – 1,14.

5 Consultația cardiocirurgului: FOP. Mic șunt subartic nesemnificativ hemodinamic. Arc aortic normal. Dilatare biatrială importantă. Este vizibilă parțial urechiușa AS, posibil tromb. Ventriculi mici, cu pereți hipertrofiați, neomogeni, cu aspect sugestiv pentru infiltrare ventriculară. Funcția VS la limita inferioară a normalului. Lichid pericardic lateral și posterior de VS – 4...5 mm, anterior de cavitățile drepte – 4 mm. Profil mitral restrictiv cu variații inspiratorii importante (> 25 %). Pericard îngroșat hiperecogen. VCI dilatăată, fără colaps.

10 Se recomandă tratament digitalo-diuretic și anticoagulant oral cu preparatul Sintrom cu dozarea INR.

Anamneza vieții: S I, N I, la 7 luni de sarcină – iminență de naștere prematură; anemie gr. II în timpul sarcinii; s-au administrat preparate de Fe pe tot parcursul sarcinii.

15 Naștere fiziologică la termen (39 săpt.), cu masa 2700 g, PC 31 cm, L 49, nașterea complicată – rotirea cordonului ombilical în jurul gâtului. La naștere – anomalie de ritm cardiac al fătului.

Antecedente patologice: noiembrie 2013 (1 an 4 luni) – bronhopneumonie acută bilaterală. Anemie gr. I.

20 Alimentație naturală până la vârsta de 18 luni.

Antecedente patologice neagravate.

Vaccinată conform Programului Național de Vaccinări.

Antecedente alergologice neagravate.

Antecedente eredocolaterale neagravate.

Ultima internare – 02.2015-04.2015. Examenul obiectiv la internare:

25 Starea generală de gravitate medie. Tegumentele – roz-pale, curate. Țesutul adipos subcutanat repartizat uniform, slab dezvoltat.

Sistemul respirator: FR=27/min.; auscultator în pulmoni respirație puerilă, raluri nu se percep.

30 Sistemul cardiovascular: FCC=108 bpm; TA=95/60 mm Hg; la auscultare zgomote cardiace ritmice, sonore, suflu sistolic fin la apex.

Sistemul gastrointestinal: cavitatea bucală curată, roză. Limba – umedă, curată. Abdomenul moale, indolor. Ficatul +1 cm sub rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Scaunul regulat, format.

Sistemul uro-genital: micțiunile libere, indolore. Semnul Giordani negativ bilateral.

35 Status neurologic:

Scara Glasgow: conștiința clară.

Nervii cranieni: pupilele D=S, reacția fotopupilară prezentă.

Sensibilitatea: menținută.

40 Reflexele osteo-tendinoase: Reflexul maseter: n; Reflexul bicipital: inviorat pe dreapta D>S; Reflexul tricipital: inviorat pe dreapta D>S; Reflexul stilo-radial: inviorat pe dreapta D>S; Reflexele abdominale: prezente; Reflexele rotuliene: inviorat pe dreapta D>S; Reflexele achiliene: inviorat pe dreapta D>S.

Reflexele patologice: absente.

Motilitatea: Atitudine de mers – nu se poate deplasa; Ortostațiune – nu-și poate menține.

45 Forța musculară – MSS, MIS- 4 p, MSD, MID- 2-3 p – tetrapareză.

Tonusul muscular: hipertonus în mușchii membrelor pe dreapta.

Funcțiile cerebeloase – nu pot fi verificate.

Semnele meningiene – absente.

Funcțiile sfincteriene: păstrate

50 Funcțiile corticale cerebrale:

Tulburări ale vorbirii: contact dificil.

Peste 2 zile – status convulsiv – Secția Reanimare și Terapie Intensivă.

Analize de laborator. Examine instrumentale.

55



# MD 1471 Y 2020.12.31

17

Analiza generală a sângelui

Tabelul 4

	26.02	04.03	08.03	12.03	14.03	22.03	30.03..15
Hb (g/l)	109	80	76	72	65	90	70
Eritr. (*10 <sup>12</sup> /l)	3,3	7,6	2,4	2,3	2,4	2,9	2,7
Tromb. (*10 <sup>9</sup> /l)				210	347	252	337
Leuc. (*10 <sup>9</sup> /l)	9,8	9,7	8,9	8,1	7	8,3	6,8
Nesegment. (%)	2	6	8	3	8	4	2
Segment. (%)	54	53	52	47	55	52	42
Eozinofile (%)	13	0	0	2	2	0	2
Limf. (%)	27	37	35	40	30	41	52
Mon. (%)	4	4	3	8	5	3	2
VSH (mm/h)	16	8	36	7	10	50	39

Analiza biochimică a sângelui

Tabelul 5

	26.03.2015	02.03	08.03	10.03	16.03	21.03
Protr. totală g/l	68,5	52,5	74		59,7	76
Uree mmol/l	3,3	4,8	7,9	2,9	4,6	4,6
Creatinina mcmmol/l	46	40	0,067	27,1	51	55
Glucosa mmol/l	6,5	4,3	5,9	4,7	4,9	4,1
Bilirubina tot. mmol/l	6,1	4,8	3,6	7,8	6,1	6,4
ALAT mmol/l	0,56	1,84	0,56	0,72	0,86	0,56
ASAT mmol/l	0,64	1,36	0,4	0,88	0,48	0,64
K mmol/l	3,9	4,2	4,46	4,42	5,7	4,89
Na mmol/l	147	142	138	139	158	147
Ca mmol/l	2,0	1,7	2	1,96	1,3	2
Indicele protromb., %	100		94	79	76	83
Fibrinogen g/l	2,44		7,55	6,88	6,8	3,77

PCR: 05.03 – ≤ 48 mg/l; 24.03 – ≤ 48 mg/l;

Hemocultura 06.03 – lipsește dezvoltarea

AA în urină și sânge: Hiperaminoacidurie generalizată. Semne de hipoxie tisulară.

5 Diagnostic molecular-genetic:

- Homozigotă după alela normală FV G1691A, FII G20210A, MTHFR C677T, MTR A2756G și CBS 844ins68.

- Heterozigotă după mutațiile MTHFR A1298C și MTRR A66G.

Ecocardiografia

Tabelul 6

		27.02.2015	13.03.2015
FS VF		36%	37%
FE VS		68%	67%
Funcție de contracție segmentară		Nu este afectată	Nu este afectată
Pericard	Foițe	Îngroșate	Îngroșate
	Lichid	4 ml	4-5 ml
	SIV	Etanșe. FOP 4 mm	Etanșe
	SIA		
Doppler Eco-CG			
Valva mitrală		Regurgitare ++	Regurgitare +++
Valva tricuspida		Regurgitare +	
Valva aortică		V max. 1,6	V max. – N / Regurgitare ++
PSAP		50 mm Hg	55 mm Hg
Concluzie		Cavitățile AD, AS sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS – N. Percardită cronică constrictivă. FOP. Insuficiență mitrală gr. II. Insuficiență tricuspida gr. I. Insuf. Ao gr. I.	Cavitățile AS, VS sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS – N. Percardită cronică constrictivă. Insuficiență mitrală gr. II. Insuficiență tricuspida gr. I. Insuf. Ao gr. I.

10

11.03.15. Tomografia computerizată (TC) cerebrală.

Semne CT caracteristice pentru infarct subacut în bazinul arterei cerebrale anterioare pe stanga. Hiperdensitatea substanței cenușii în regiunea frontală stângă convexitală, sugestivă pentru imbibitiție hemoragică. Focare de atrofie locală în regiunea nucleilor bazali pe stânga, pe dreapta; zonă de atrofie postischemică în regiunea temporo-parietală dreaptă. Ventriculomegalie, asimetria ventriculilor laterali, dilatarea spațiului subarhnoidian în emisfera cerebrală dreaptă și fosa posterioară.

15

25.02.2015. USG abdominală. Hepatomegalie (+2 cm), splenomegalie (+1 cm). VCI – 16 mm. Venele suprahepatice dilatate – 6-7 mm.

20

02.03.2015 - Hepatomegalie (+1.5 cm), splenomegalie (+1 cm). RD 79x33 mm, RS 77x32 mm, parenchim – 12 mm, ecogenitate sporită. Nefrită?

13.03.2015 - Hepatomegalie (+2 cm), splenomegalie (+1 cm). VCI – 17 mm. Venele suprahepatice dilatate.

25

16.03.2015 - Hepatomegalie (+2 cm), splenomegalie (+1 cm). Venele suprahepatice dilatate. RD 70x24 mm, RS 67x24 mm, parenchim – 10 mm, ecogenitate sporită.

20.03.2015 – Hepatomegalie (+2 cm), splenomegalie (+1 cm). Venele suprahepatice dilatate. RD 70x24 mm, RS – 67x24 mm, parenchim – 10 mm, ecogenitate sporită.

Consultația geneticianului.

30

17.03.2015. Rezultatele spectrului de aminoacizi în urină – hiperaminoacidurie generalizată – nu sunt în corelare cu spectrul aminoacizilor în sânge și cu tabloul clinic pentru MELAS. Prezența hiperaminoaciduriei generalizate poate fi sugestivă în contextul manifestărilor clinice pentru dereglări congenitale ale glicozilării.

23.03.2015. Luând în considerare faptul că starea copilului rămâne foarte gravă, cu afectarea multisistemică incluzând SNC, muscular, cardiovascular, renal și de coagulare, rezultatele aminoacizilor fiind sugestive pentru hiperaminoacidurie generalizată cu semne de hipoxie tisulară, datele RMN cerebrală pentru zone ischemice multiple, encefalopatia mitocondrială confirmă diagnosticul de Sindrom MELAS (ref. Prof. Jann Smeitink) cu afectare multisistemică. Mutații ADN în genele trombofiliei ereditare nu sunt.

Se impune necesitatea unui diagnostic diferențial cu dereglări congenitale ale glicozilării.

02.03.2015. Consultul oftalmologului: FO roz pal. Arterele, retina – N. Venele dilatate moderat.

16.03.2015. Consultul nefrologului: Conform datelor ecografice – semne de nefrită interstițială (secundară, toxică).

04.03.2015. Consultația neurochirurgului.

Suferință cerebrală ischemică, secundară pe fundal de maladie supurativă cardiacă. Focare ischemice în faze diferite de evoluție în bazinul carotidian bilateral. Sindrom comițial generalizat. Nu sunt semne concludente pentru maladia Moyamoya.

În perioada acută nivelul seric al VEGF: 747 pg/ml. La distanță nivelul seric al VEGF: 364 pg/ml.

Exemplul 4

Pacienta V., în vârstă de 2 săptămâni. Din anamneză sa confirmat că copilul a suportat leziune hipoxic-ischemică a creierului de gradul II-III, care a fost confirmată îndată după naștere. Deasemenea din anamneză sa colectat că: copilul este născut de la a 2-a sarcină, a 2-a naștere, care a evoluat cu gestoază pe toată perioada, naștere la termen, cu asfixie de gr. II, greutatea 2,8 kg, a primit tratament în maternitate, apoi în secția de neurologie a nou-născuților administrându-i-se preparatele: dexametazon, phenobarbital, pantogam, cinarizină, Mg B<sub>6</sub>, Mg sulfuric, riboxină. Acuze: agitată, somn cu întreruperi, noaptea țipă în somn, prost mănâncă, rău adaugă în greutate. Statusul general: stare de conștiință clară, privește fără interes, nu fixează privirea, la zgomote puternice tresare, tegumentele palide, rău înghite, globii oculari aduși spre nas, mișcări nistagmoide ale globilor oculari, bosele frontale bombate, desenul vascular pe cap accentuat, fontanela anterioară 3x3 cm, tensionată, respirația aspră, zgomotele cardiace accelerate, abdomenul moale, ficatul mărit cu 3,5 cm, tonusul muscular majorat/spastic, reflexele tendinoase exagerate, reflexele fiziologice inhibitate, la fundul de ochi – congestie venoasă, EEG – activitate lentă, NSG – stază periventriculară, ventriculii laterali dilatați până la 14 mm, TC – atrofie frontală, ventriculii laterali dilatați.

În perioada acută nivelul seric al VEGF: 1230 pg/ml.

La distanță nivelul seric al VEGF: 383 pg/ml.

A fost stabilit diagnosticul: dereglări neuropsihomotorii, dereglări de tonus muscular gradul III, hipertonus muscular congenital, consecință a accidentului vascular cerebral ischemic.

**(56) Referințe bibliografice citate in descriere:**

1. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. Italian Journal of Pediatrics 2015, p. 41-95 doi:10.1186/s13052-015-0174y

**(57) Revendicări:**

Metodă de diagnostic al accidentului vascular cerebral ischemic la copii, care constă în aceea că pacientul de vârstă pediatrică se examinează clinic și paraclinic, se stabilește tabloul clinic de lezare a structurilor cerebrale, totodată, se colectează 2...3 ml de sange venos, se centrifughează, se separă serul sangvin și se păstrează la o temperatură constantă de  $-20^{\circ}\text{C}$ , se determină concentrația serică a factorului de creștere endotelial vascular, în cazul, când concentrația serică este mai mare de 296,23 pg/ml, se diagnostichează prezența accidentului vascular cerebral ischemic.