



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

EPILEPSIA

PARALIZIA CEREBRALĂ INFANTILĂ

Vitalie LISNIC

**Prof. univ., d.h.ș.m.,
Catedra Neurologie 1
USMF „Nicolae Testemițanu”**



OBIECTIVE

- **Criza epileptică**
- **Epilepsia**
- **EEG: principii și utilitate clinică**
- **Starea de rău epileptic. Tratamentul intensiv**
- **Paralizia cerebrală infantilă**





DATE ISTORICE

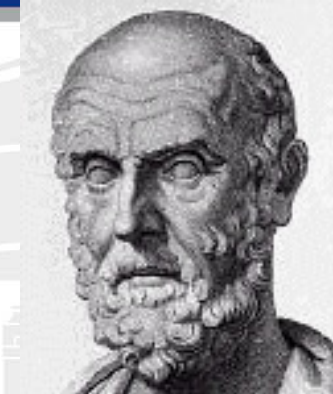
Prima descriere

Hippocrates (400 î.e.n)

«morbus sacer»

John Hughlings Jackson (1875)

accesul este determinat de
descărcările electrice, care
se produc în creier

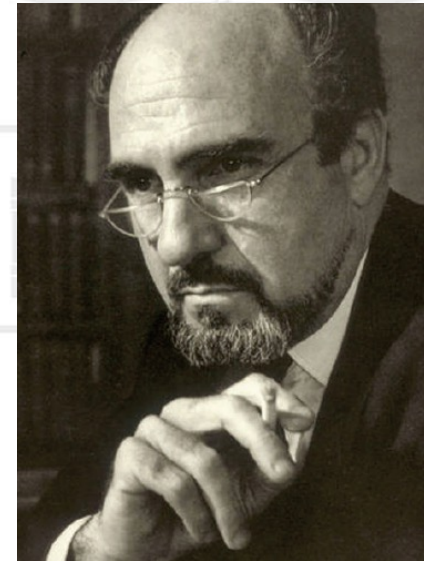




DATE ISTORICE

1969 -

Prima clasificare a epilepsiei



Henri Gastaut (1915-1995)





Definiții ale epilepsiei 2016

- **Criza epileptică** - eveniment tranzitor cu semne și/sau simptome, datorat unei activități neuronale anormale, excesive și sincrone, cu consecințe neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale.
- **Epilepsia** este o patologie a creierului definită prin oricare din următoarele condiții:
 1. Minim **2 crize neprovocate** (sau reflexe) la distanța temporală mai mare de 24 ore una de alta;
 2. O criză neprovocată (sau reflexă) și probabilitatea unei crize ulterioare similare riscului recurenței generale (minim 60%), după două crize neprovocate, în următorii 10 ani;
 3. Diagnosticul unui sindrom epileptic.



Epidemiologia și evoluția

- 5% din populație are o **CRIZĂ EPILEPTICĂ** într-un timp
- 0.5-1,5% din populație – crize epileptice recurente = **EPILEPSIE**
- **Mortalitatea** – de 2-3 ori mai mare comparativ cu populația generală
- **70%** = tratamentul este bine controlat (remisiuni prelungite)
- **30%** - epilepsie total sau parțial rezistentă la tratament = **EPILEPSIE FARMACOREZISTENTĂ**



Epidemiologie

70 mln. pe glob suferă
de epilepsie

Morbiditatea

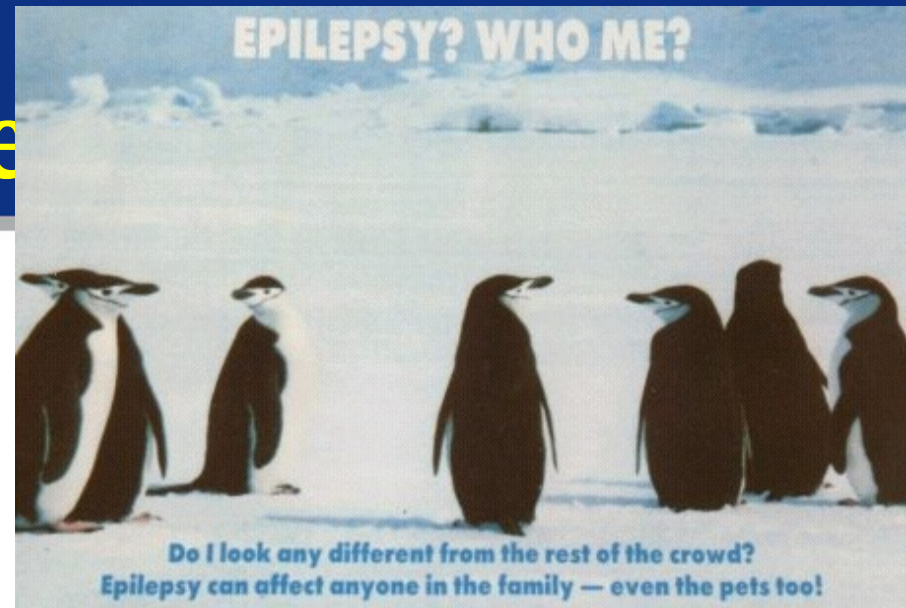
50-70 cazuri la 100.000 populație

(în țările dezvoltate)

mai mult de 100 cazuri la 100.000
populație

(în lumea a treia)

Prevalența - 1%



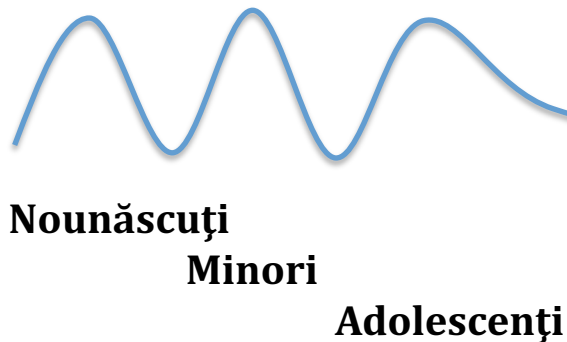


Epidemiologie

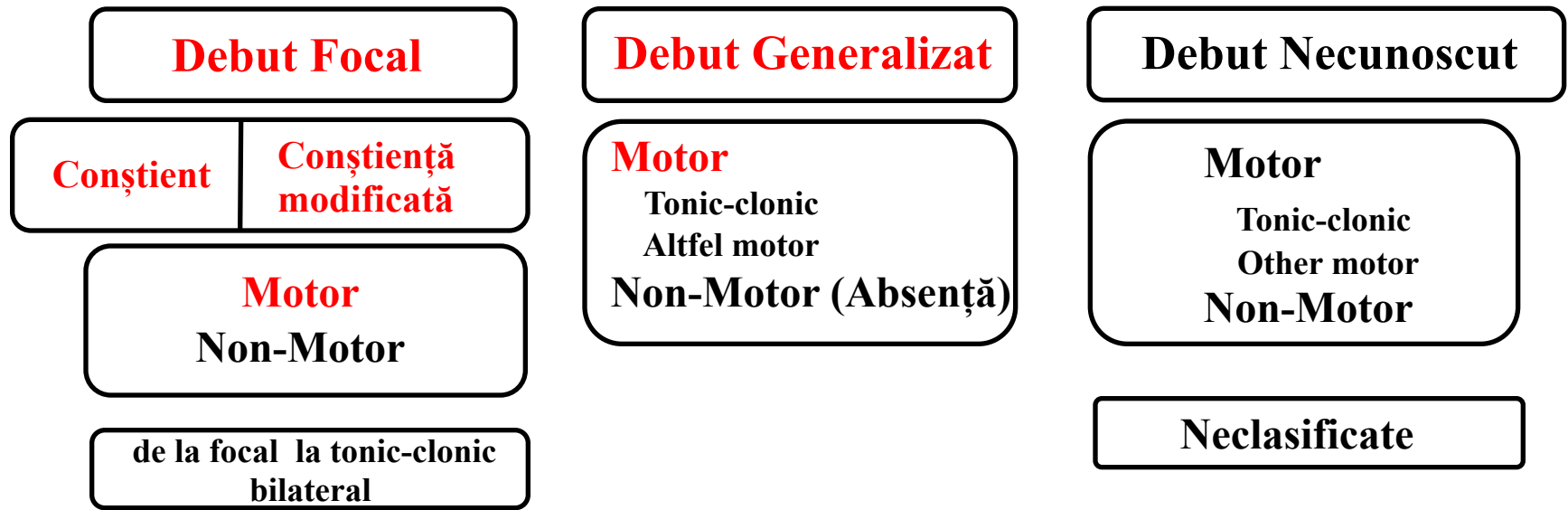
În copilărie

2 picuri:

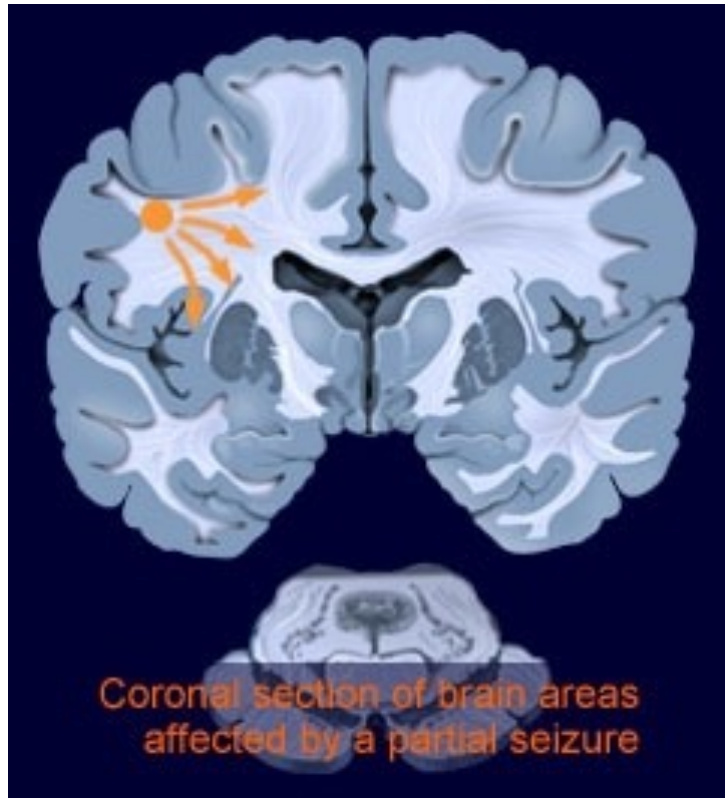
**La persoanele
de vârstă a treia**



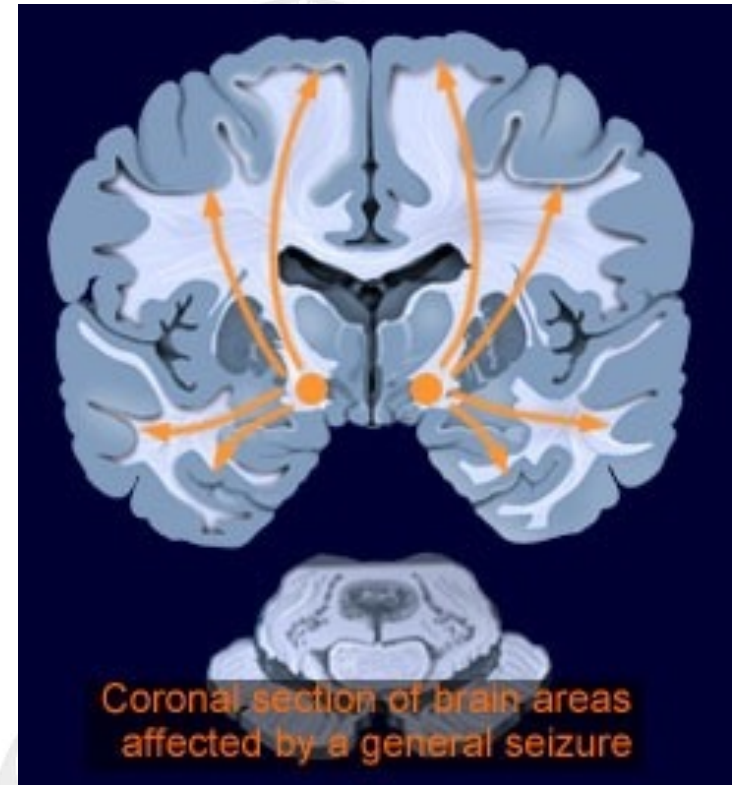
ILAE 2017 Clasificarea crizelor epileptice



Fisher et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types.
Epilepsia doi: 10.1111/epi.13671



Crize Focale

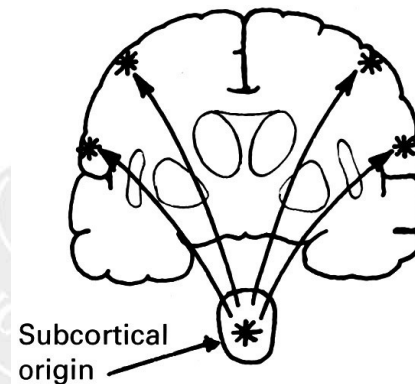
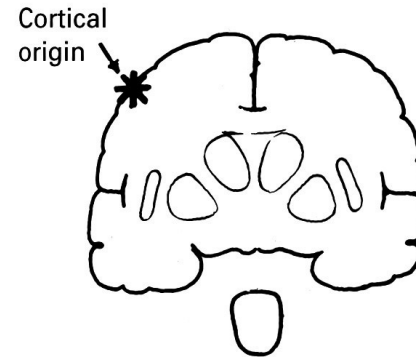


Crize Generalizate



Epilepsia - Clasificarea

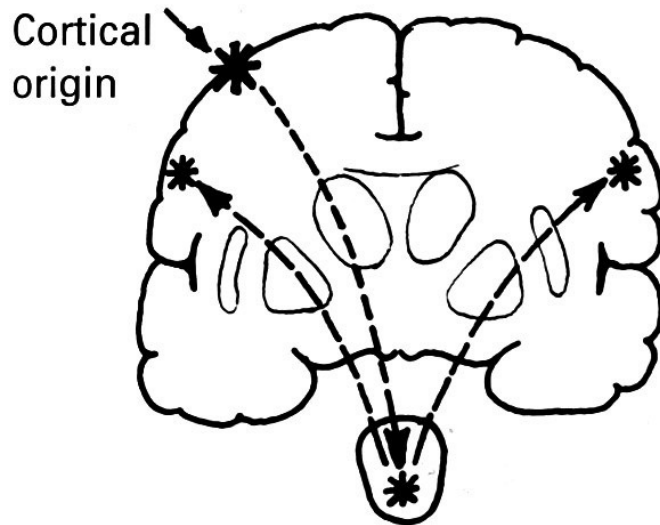
- Crize focale – *circa 80% de epilepsii la adulți*
- Crize generalizate
- Crize neclasificate



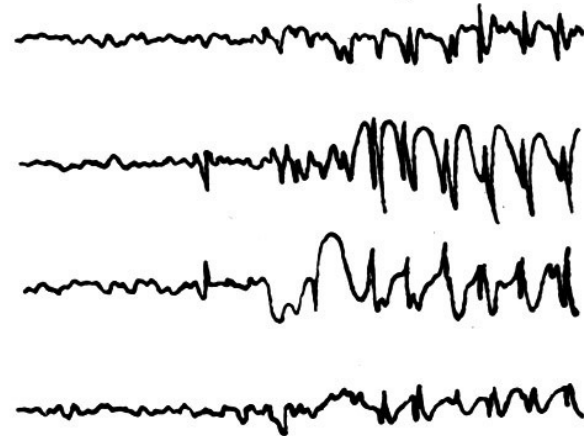


Crize parțiale (focale)

- **Crize parțiale cu evoluție în convulsii tonico/clonice** – crize tonice/clonice secundar generalizate



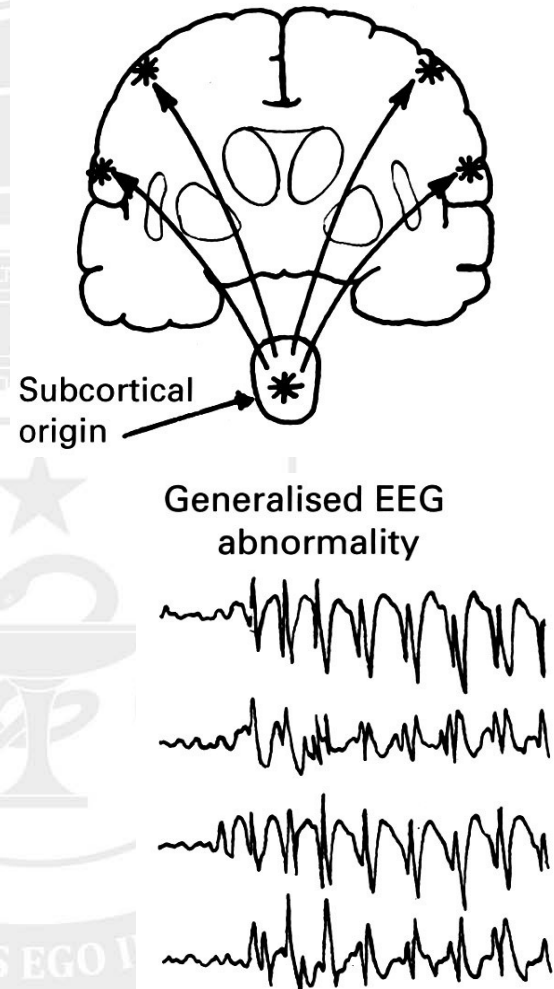
Focal → generalised
EEG abnormality





Crize generalizate

- **Convulsii tonico-clonice (grand mal)**
- **Absențe (petit mal)**
- Convulsii mioclonice
- Convulsii tonice
- Convulsii clonice
- Convulsii atonice





Criză tonico-clonică

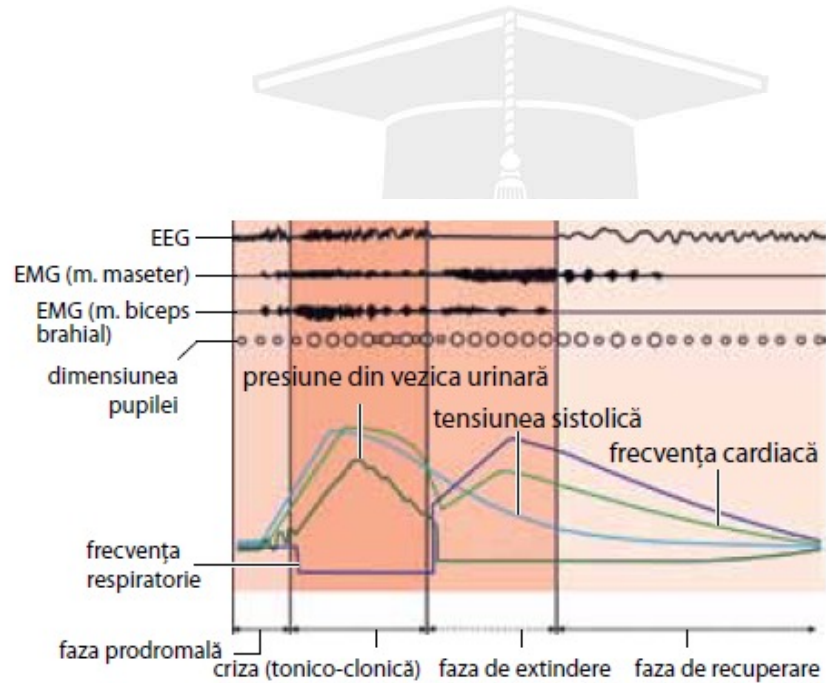
1. Faza de debut (sec)

mioclonii, pierderea conștiinței, cădere

2. Tonică (10-20 sec)

dereglări vegetative brutale

3. Clonică (1 min)

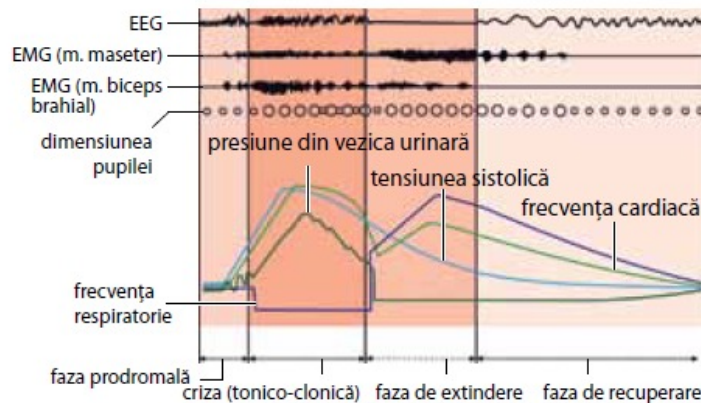


Criză generalizată convulsivă tonico-clonică (modificările în evoluție)





Criză tonico-clonică



Criză generalizată convulsivă tonico-clonică (modificările în evoluție)

4. Comatoasă (20 sec – 5 min)

relaxarea sfincterilor, recuperarea respirației

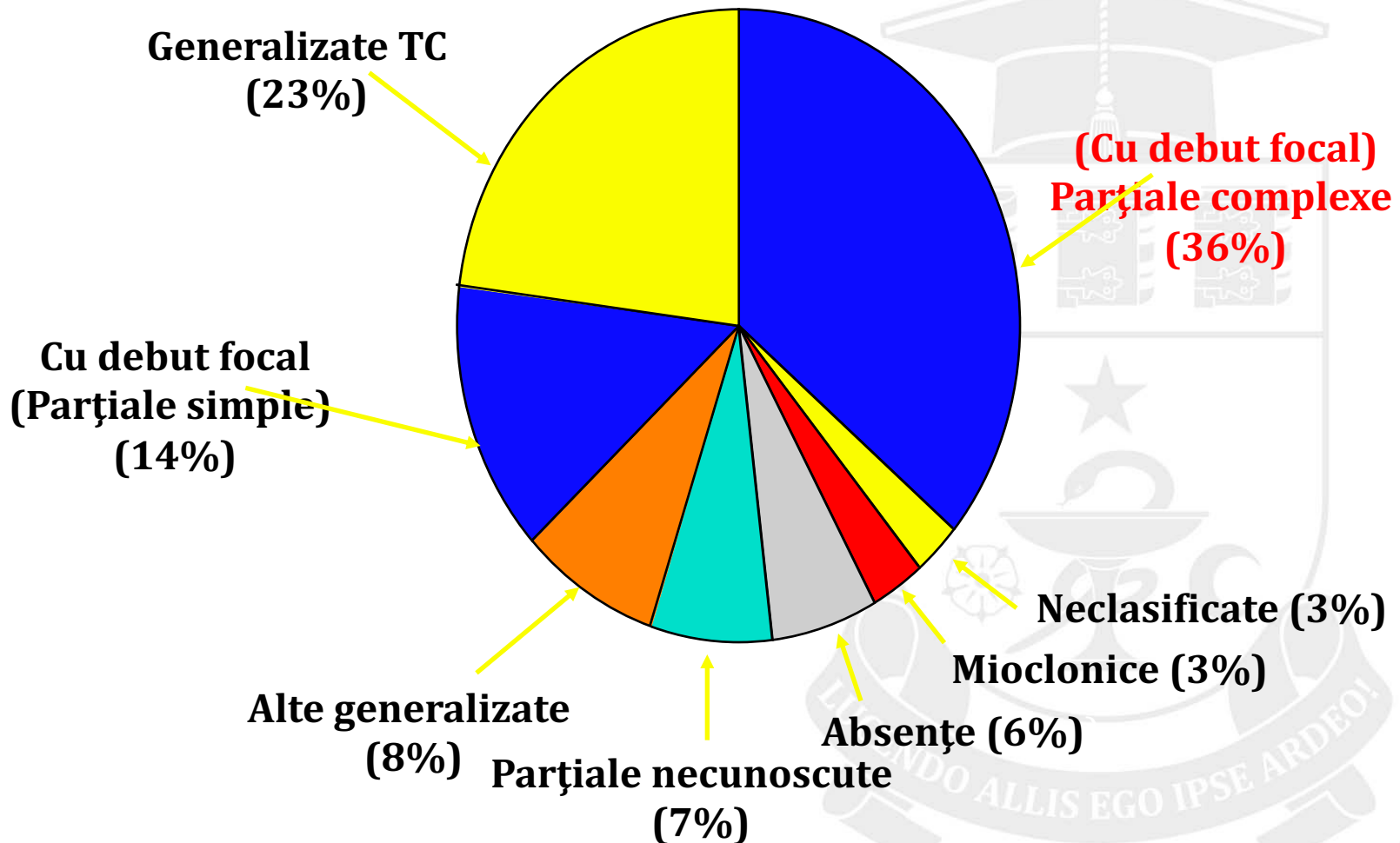
5. Postcritică (până la 15 min)

treptat se recapătă conștiința

6. Faza somnului postcritic (câteva ore)

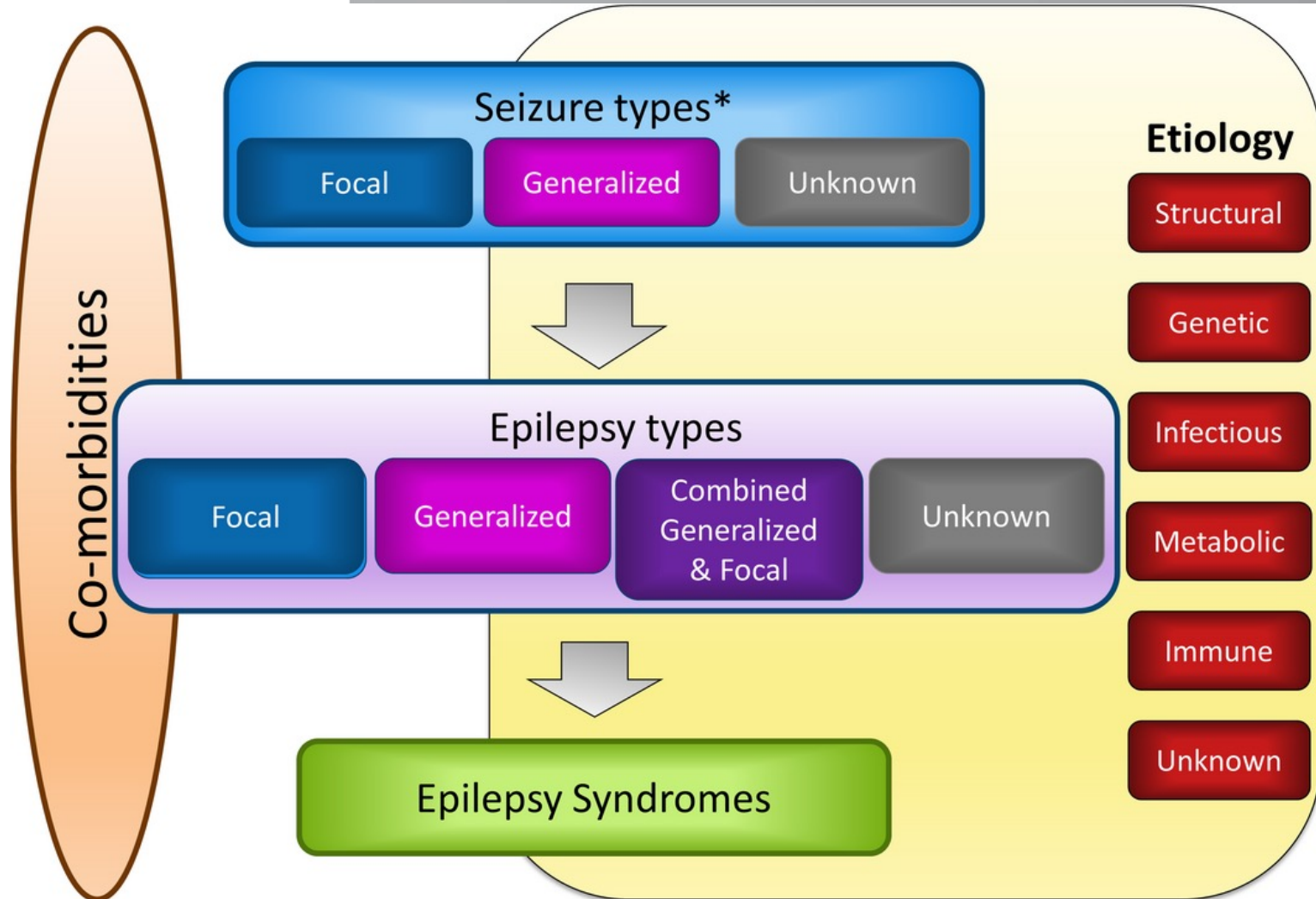


Frecvența diferitor tipuri de crize epileptice





Clasificarea EPILEPSIEI





Sindroame epileptice

- **Sindrom identificat după caracteristici comune clinice și EEG (vârstă de debut tipică, crize caracteristice, pattern EEG etc)**
- **Poate ghida spre o etiologie concretă și tratament AE eficient.**

Neonatale/ infantile	Copilărie	Adolescenți/ adulți	Orișice vârstă
Ohtahara	Lennox-Gastaut	Absențe juvenile	Mioclonică progresivă
West	Absențe	Mioclonică juvenilă	Reflex epilepsia
Dravet	Cu convulsii mioclonice- atonice		
Convulsii ferbrile	Panayiotopoulos		



Etiologia

Nedeterminată - 68%

Cerebrovasculară - 10-15%

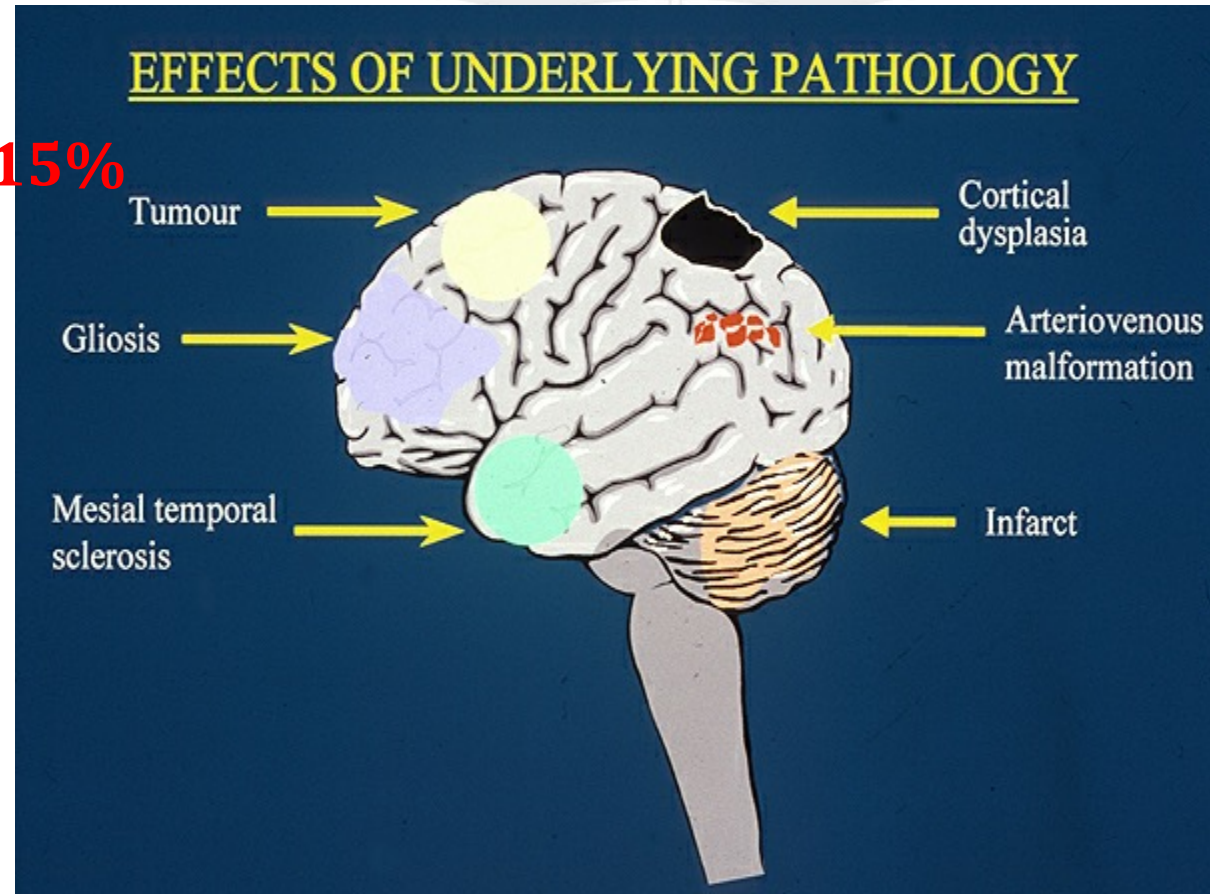
De origine etilică - 6%

Tumoroală - 6%

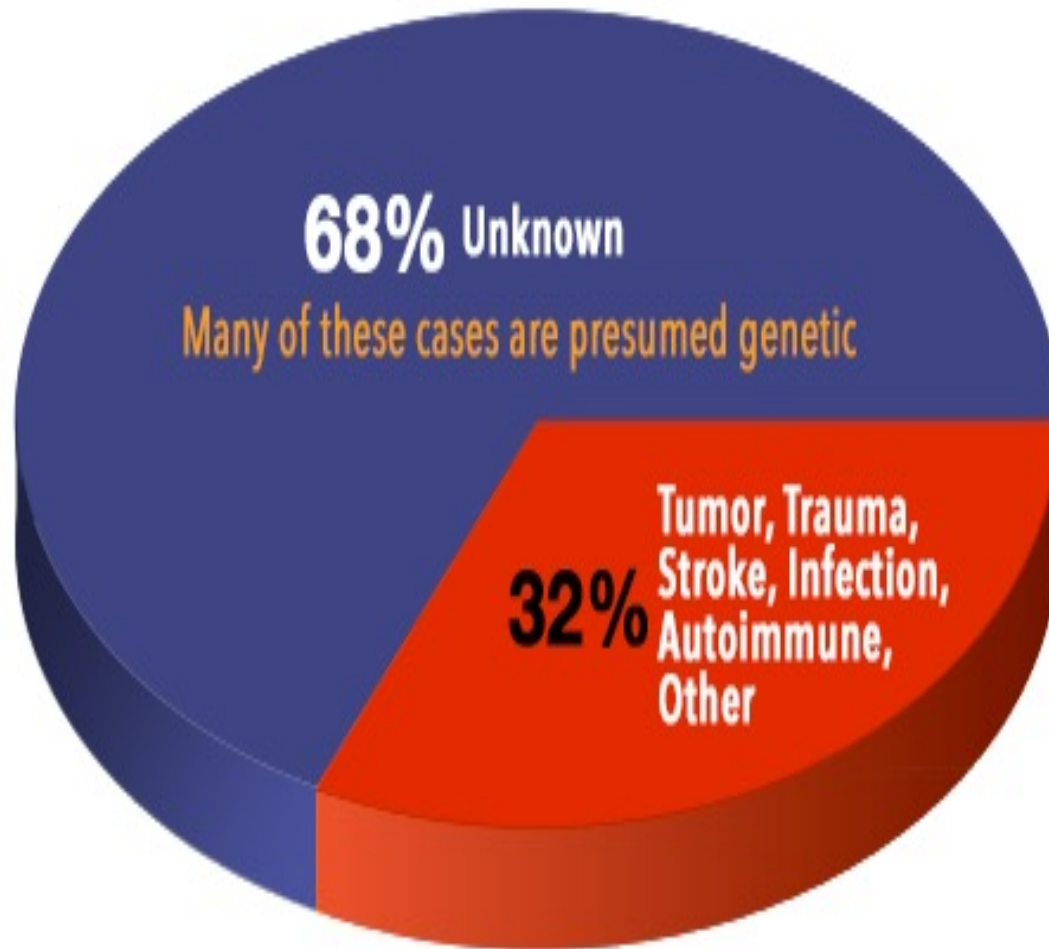
Infecții cerebrale - 2%

Traumatism cranio-cerebral - 2%

Alte - 1-5 %



Baza genetică a epilepsiei



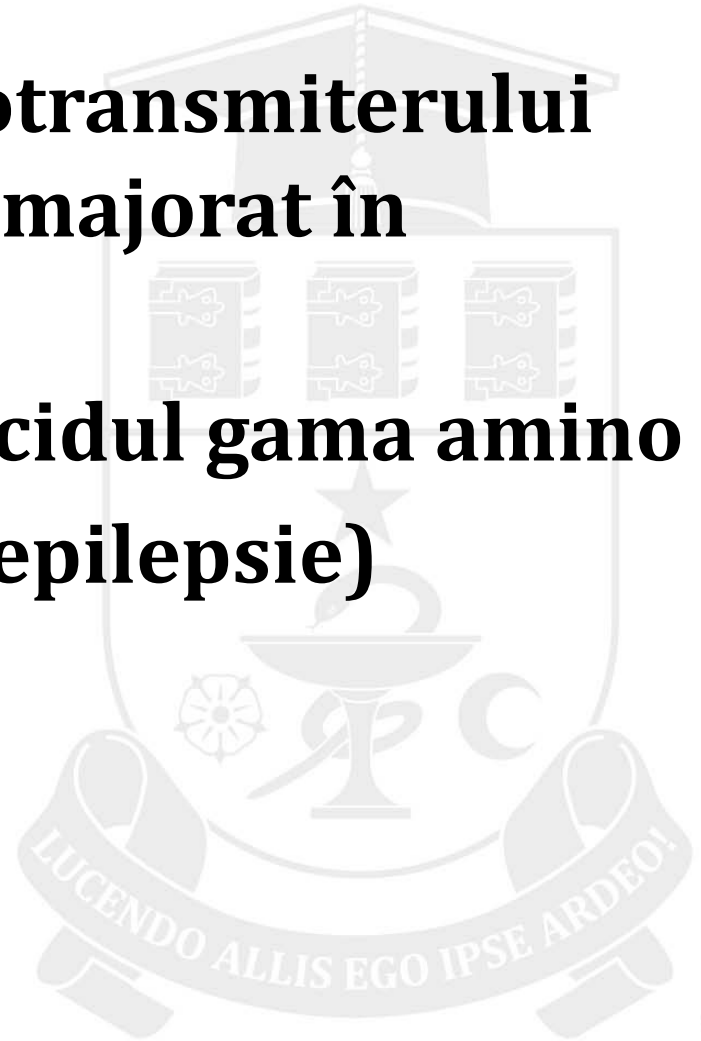
Hildebrand MS. et al. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy.

J Med Genet. 2013; 50:271-9.



Patogenia

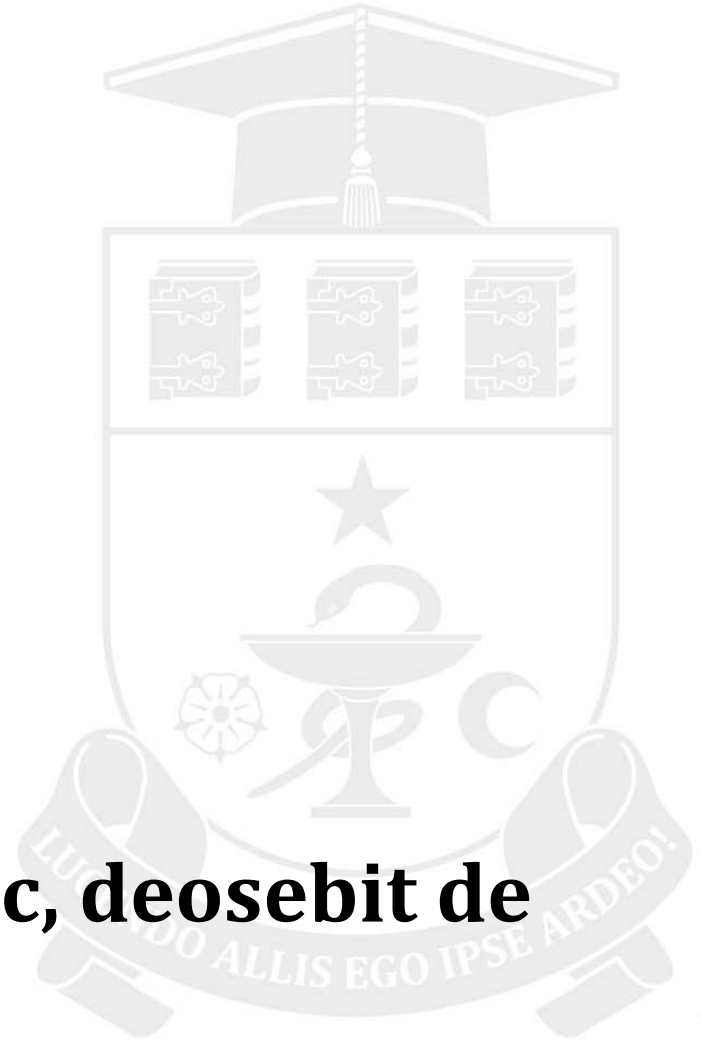
- Rolul central al neurotransmiterului excitator – **glutamat** (majorat în epilepsie) și inhibitor – **GABA**, acidul gama amino butiric, (diminuat în epilepsie)





Metode suplimentare de diagnostic

- **EEG**
- **Neuro-imagerie**
 - **TC**
 - **RMN**
 - **SPECT**
 - **TEP**
- **Screening biochimic, deosebit de valoros la copii**





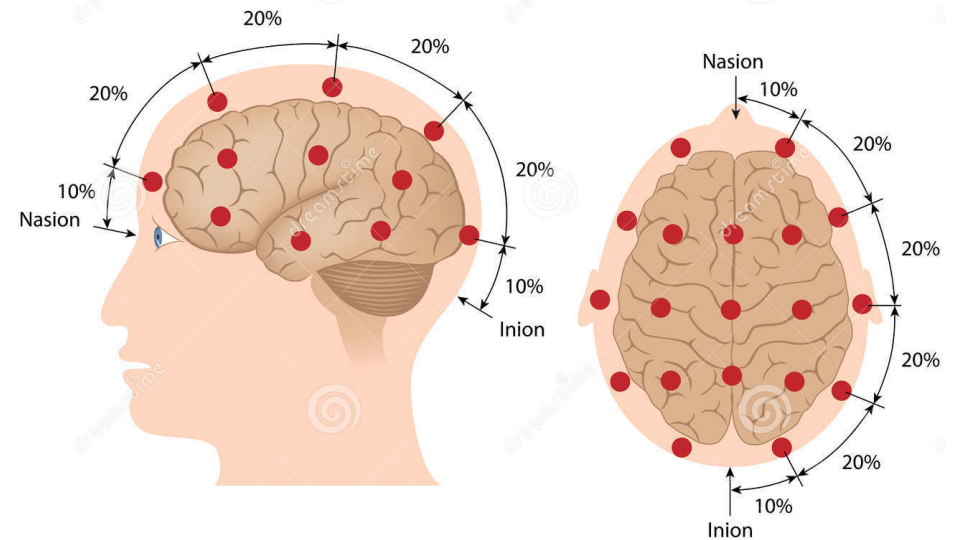
EEG



Se utilizează din 1924
(prima înregistrare **Hans Berger**)

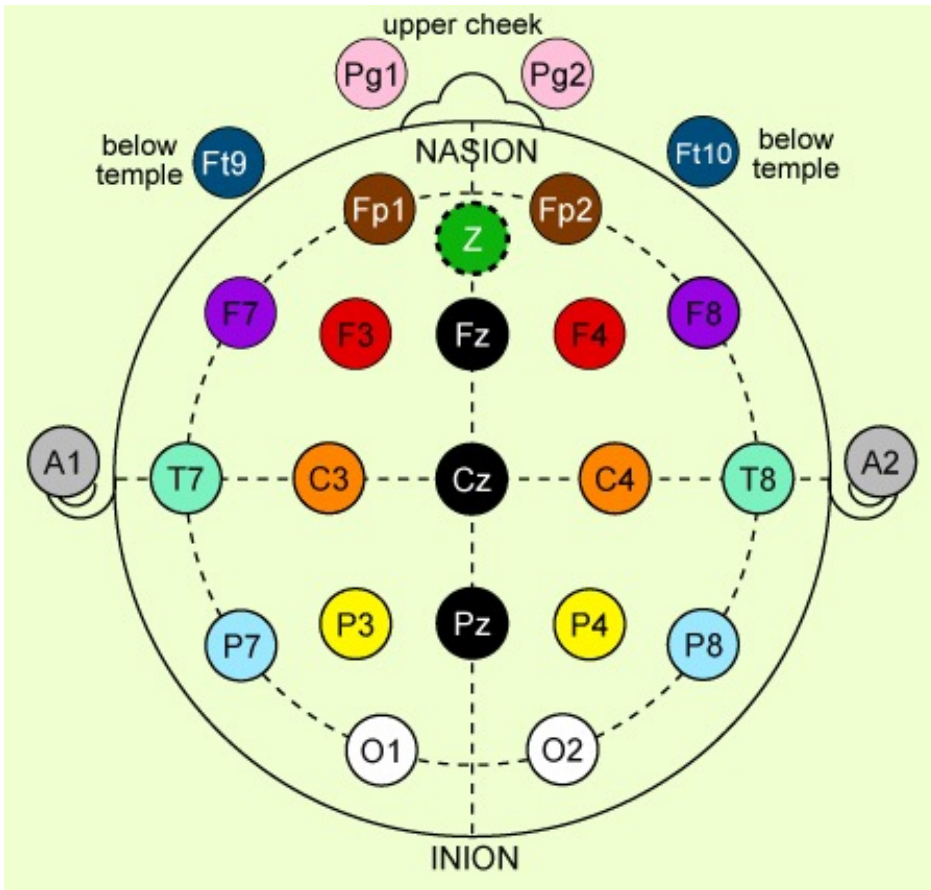


EEG Electrode Placement





EEG



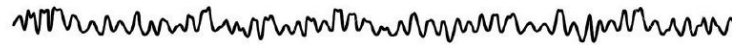
- **Înregistrarea activității electrice cerebrale**
- **Preponderent se înregistrează potențialele structurilor superficiale**
- **Structurile profunde puțin influențează traseul EEG**



EEG

Normal Adult Brain Waves

Awake with
mental activity



Beta
14-30 Hz

Awake and
resting



Alpha
8-13 Hz

Sleeping

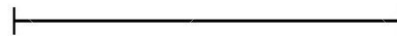


Theta
4-7 Hz

Deep sleep



Delta
<3.5 Hz

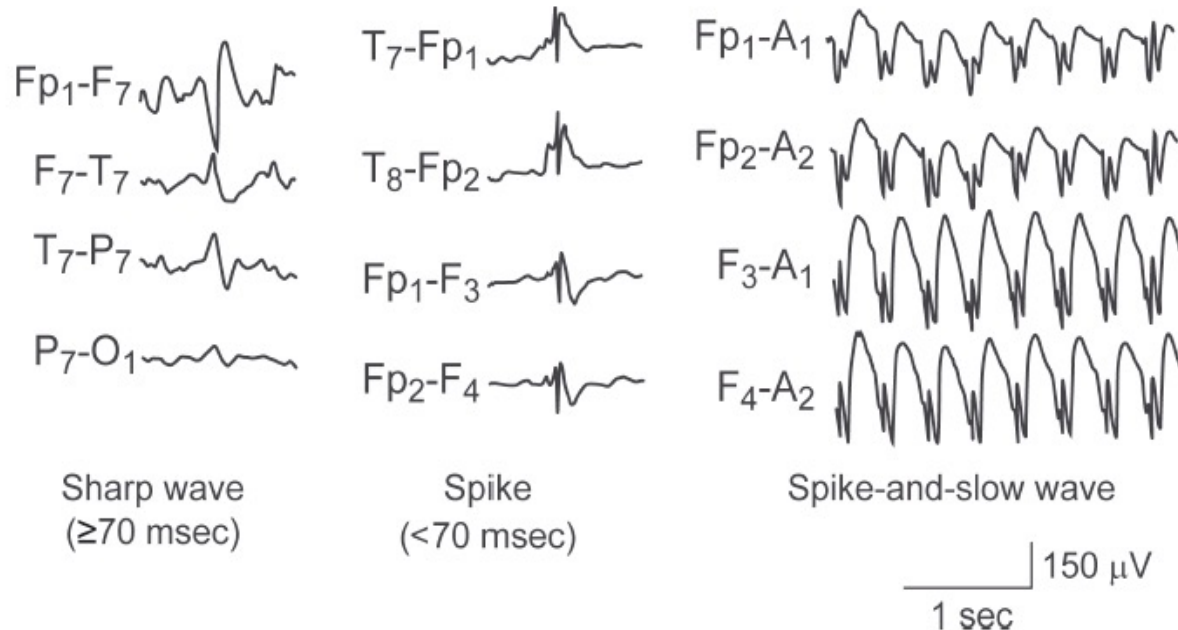


1 sec



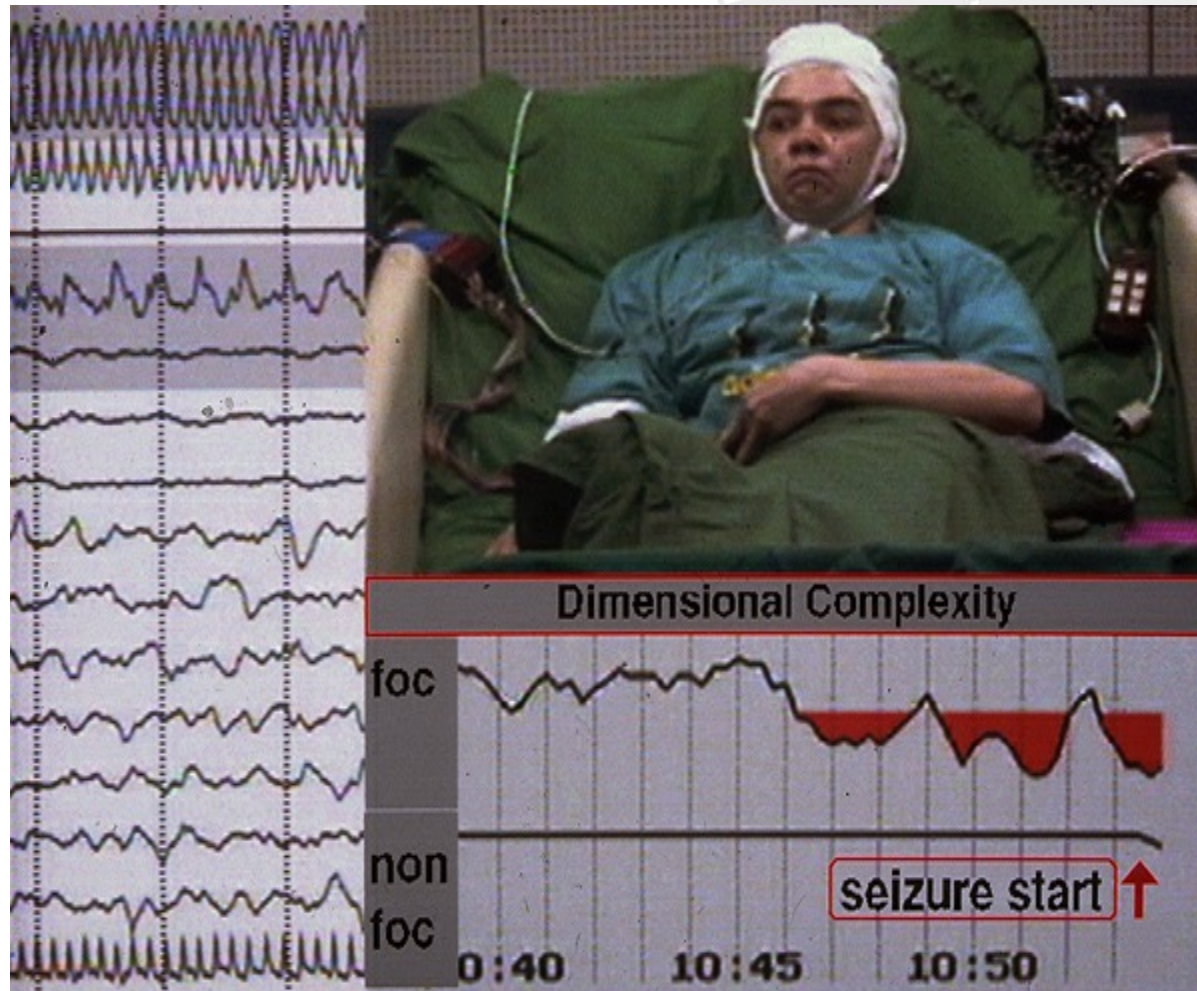
EEG

Modificări patologice



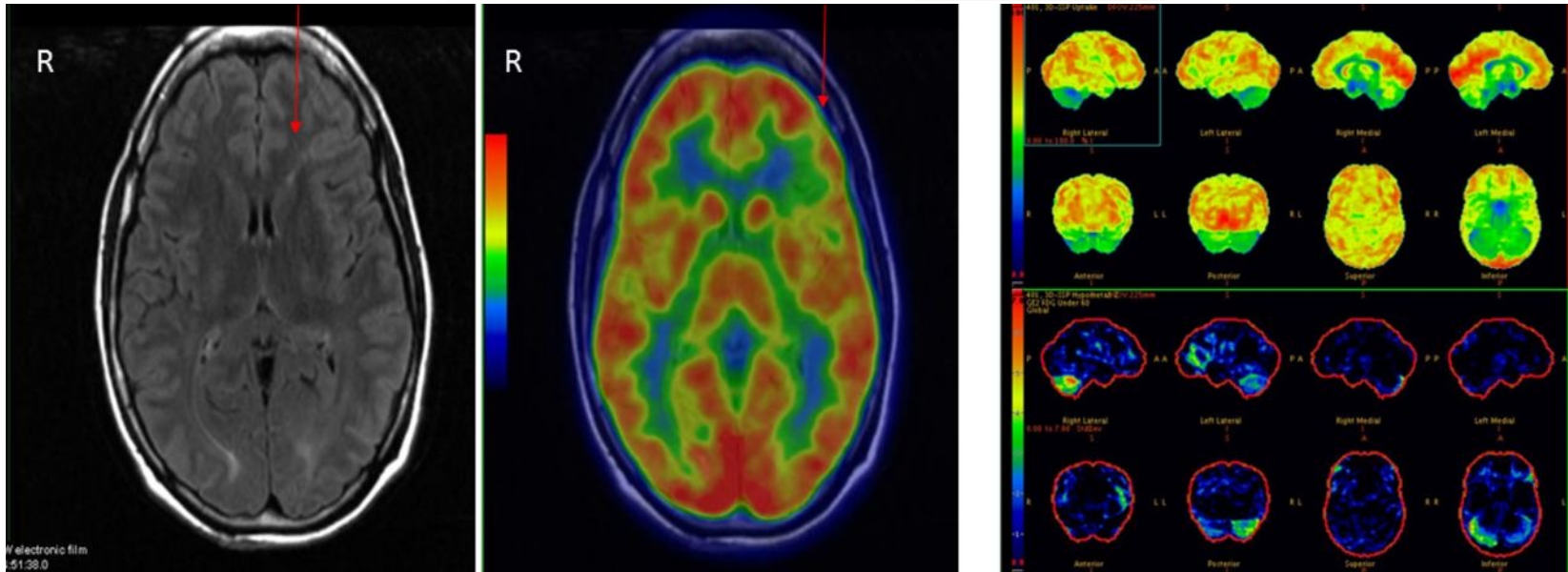


Video-EEG Monitoring





PET cu Fluorodeoxiglucosă (FDG)



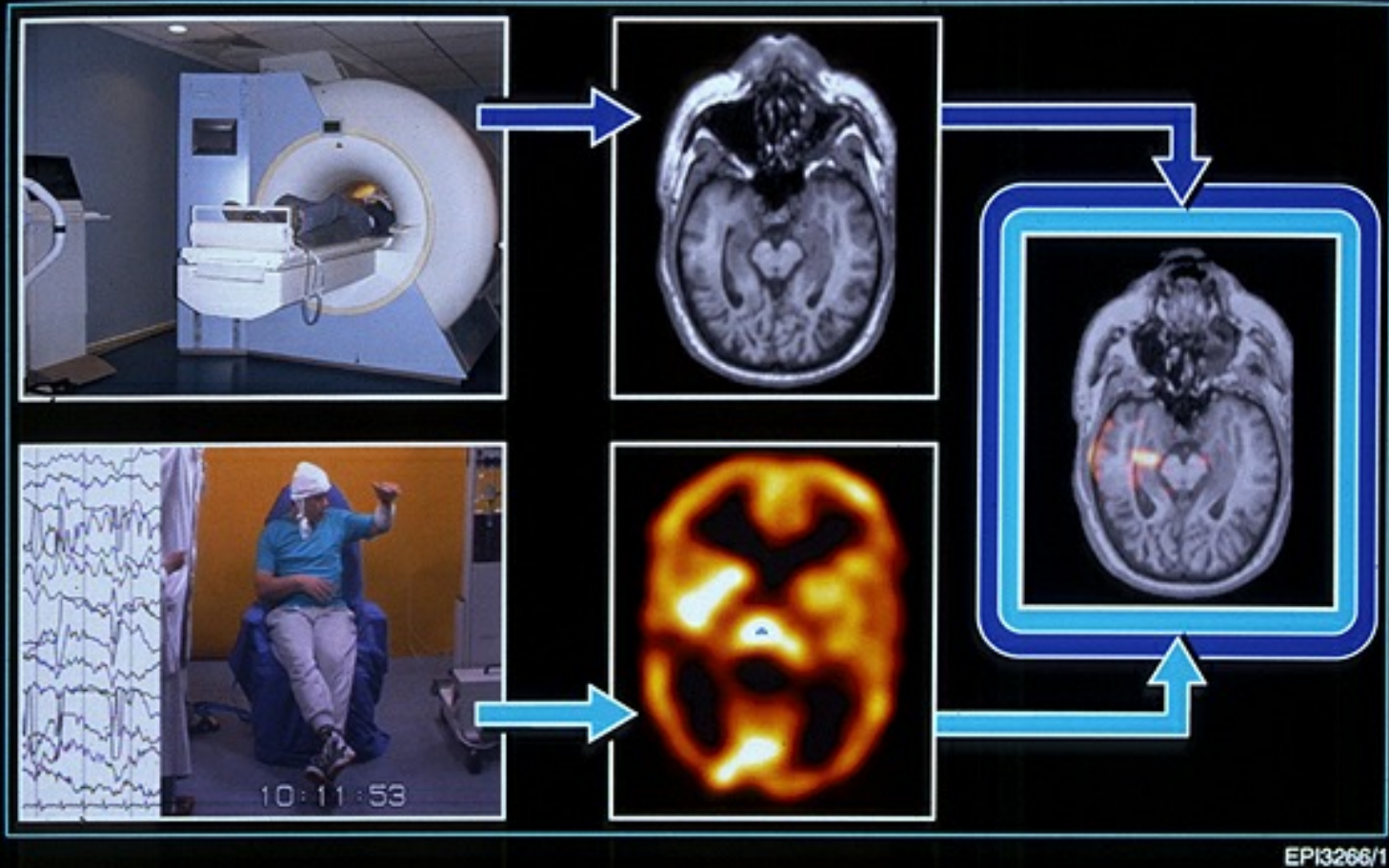
Hipometabolism în lobul frontal stâng la o persoană cu epilepsie refractorie frontală cu IRM aparent normal.

John S Duncan Pract Neurol 2019;19:438-443





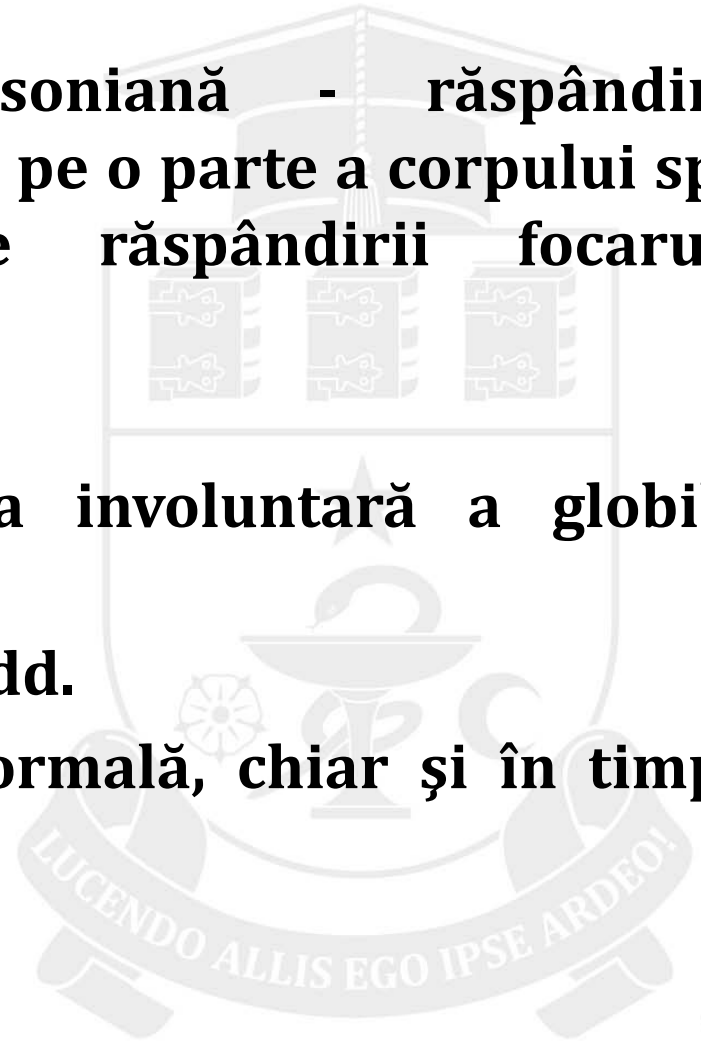
Metode de investigație în Epilepsie





Epilepsia lobului frontal

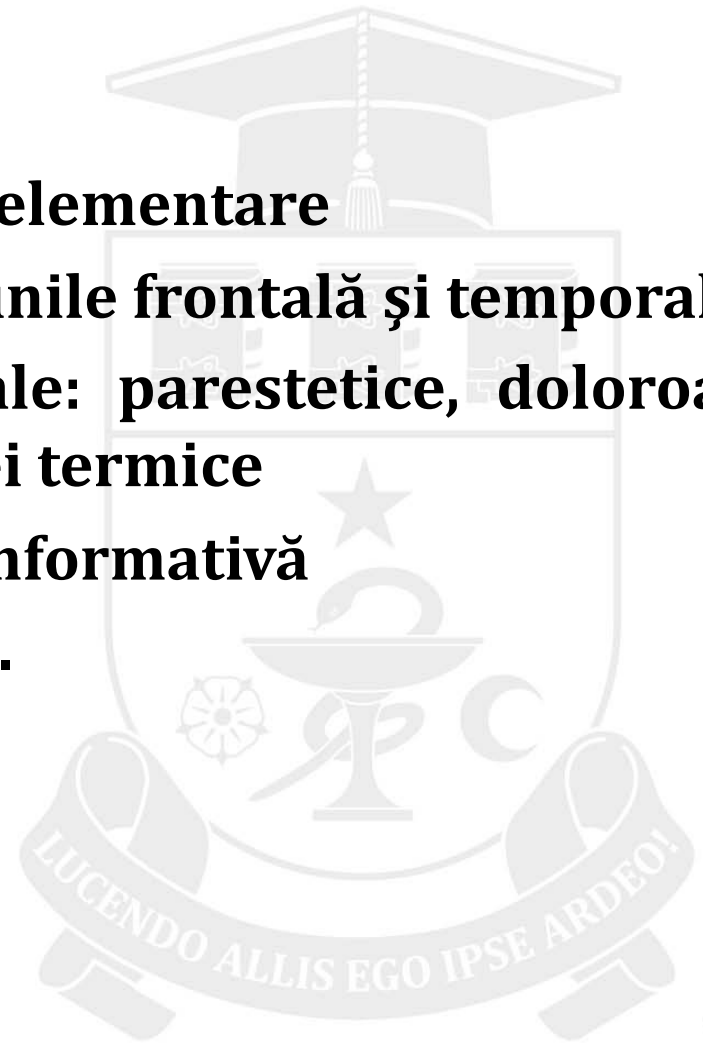
- Criza motoră Jacksoniană - răspândirea convulsiilor clonice de pe o parte a corpului spre cealaltă, corespunde răspândirii focarului epileptogen.
- Aura nu este specifică.
- Asociată de mișcarea involuntară a globilor oculari, căderi.
- Paralizia postictală Todd.
- EEG este de obicei normală, chiar și în timpul crizei.





Epilepsia lobului parietal

- Fenomene sensoriale elementare
- Răspândire spre regiunile frontală și temporală
- Crize somatosenzoriale: parestetice, dureroase, modificarea percepției termice
- EEG frecvent nu este informativă
- Gliome (60% cazuri).





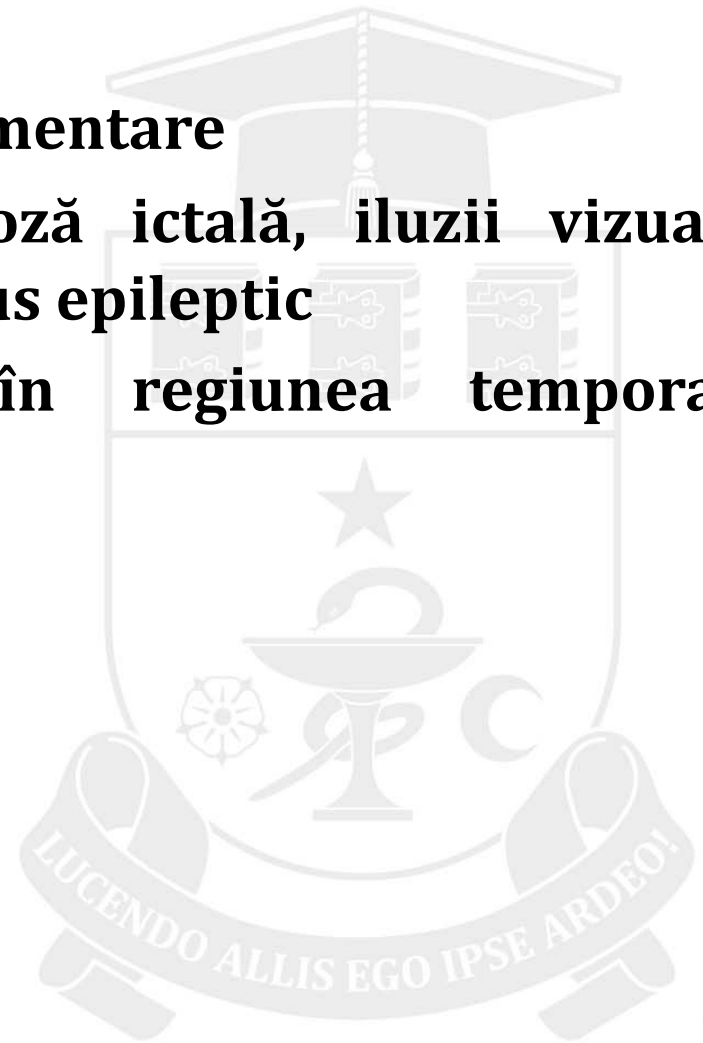
Epilepsia lobului temporal

- În antecedentă crize febrile
- Debutul la sfârșitul primului deceniu de viață, apoi urmează o perioadă silențioasă
- Aura → criză psihomotorie
- Inițial se tratează bine. Apoi apare rezistență la tratamentul anticonvulsivant
- Modificări de comportament în perioada interictală (depresie, psihoză)
- Aura (90% epigastrală), anxietate (80%)
- Iluzii de memorie (Deja vu, etc.)
- Stări emotive (50-80% cazuri), automatisme oro-alimentare, vocalizări
- Scleroza temporală mesială (RMN)
- Rezistentă la tratament



Epilepsia lobului occipital

- Halucinații vizuale elementare
- Crize vizuale: amavroză ictală, iluzii vizuale, clipiri rapide, nistagmus epileptic
- EEG - descărcări în regiunea temporală posterioară



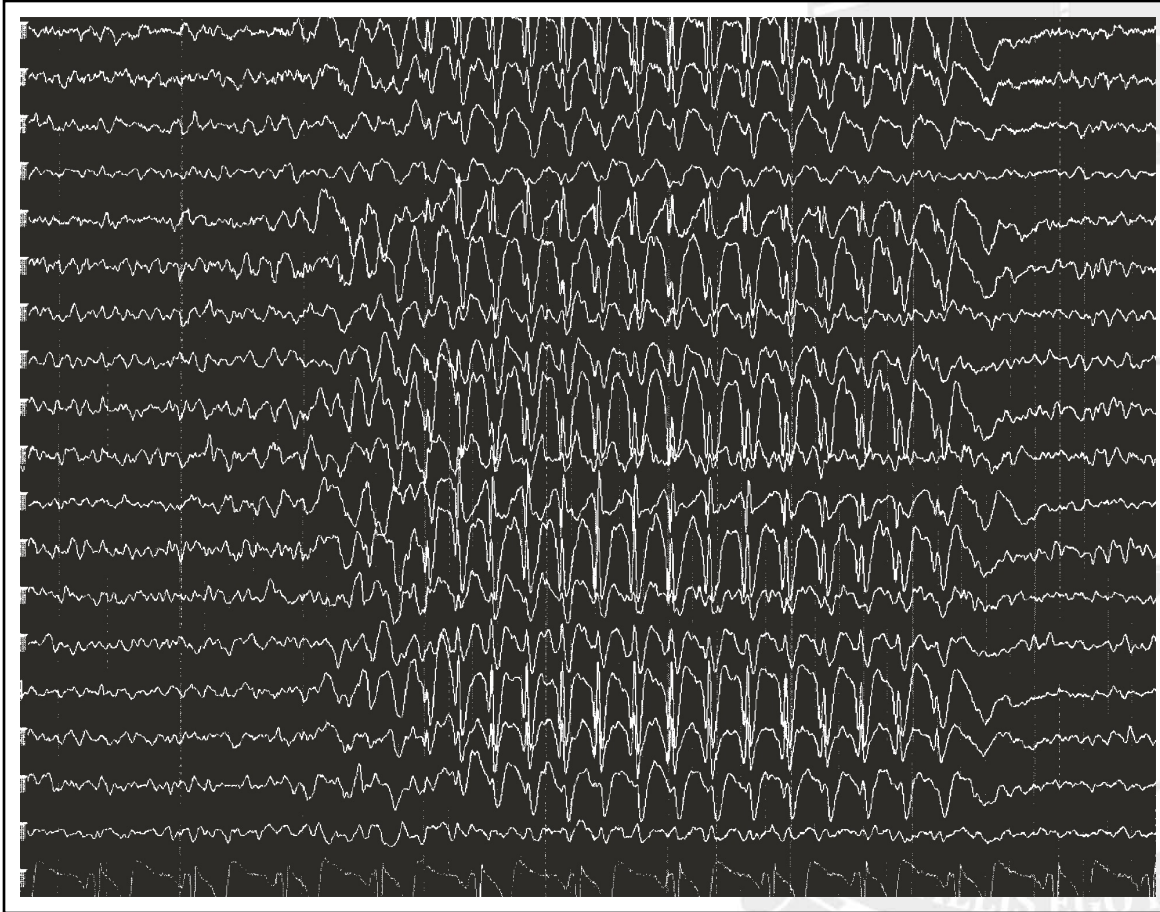


Absențe (petit mal)

- Suspendare bruscă a activităților conștiente, fără mișcări convulsive sau pierderea controlului atitudinilor.
 - Nu durează decât câteva secunde sau uneori câteva minute și pot trece pe neobservate.
 - Manifestări motorii minore: clipit, mișcări de masticatie.
 - Debutează la copii (6-14 ani), rareori persistă la adulți.
 - Pot surveni de sute de ori într-o zi.
 - 1/3 copii cu absențe prezintă și convulsii tonico-clonice.
-
- EEG (petit mal) este patognomonic: Scurte vârf-unde cu frecvența de 3 Hz difuze și sincrone.



EEG: Absență

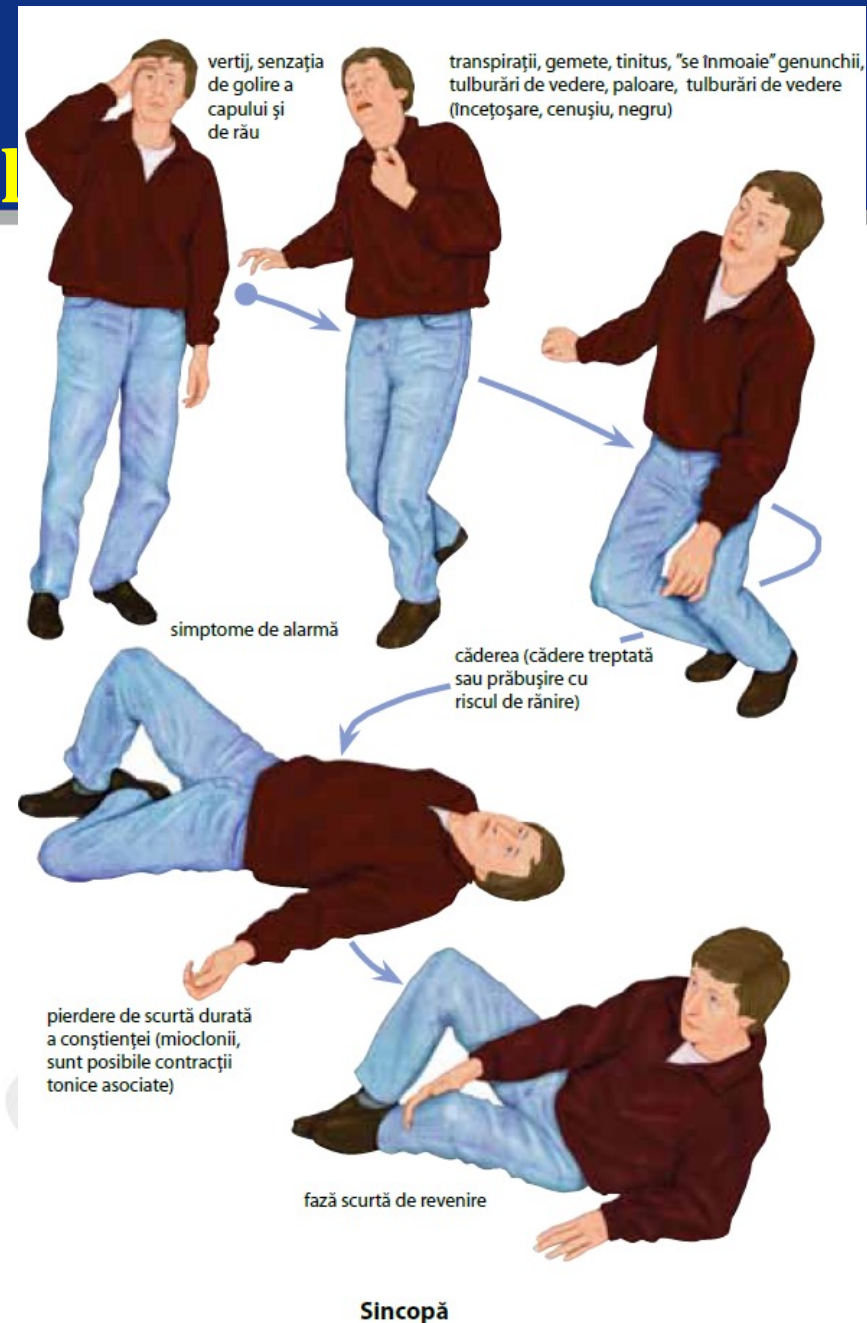




Epilepsia

Diagnosticul Diferențial

- **Sincopa**
 - pacientul în poziție verticală
 - apare din cauza reducerii vascularizării globale a creierului
 - paliditate în prodrom, grețuri, transpirații
 - poate avea și convulsii!





Epilepsia

Diagnosticul Diferențial

- **Migrena** (cu manifestări senzitive și motorii în hemicorp în migrena complicată, evoluție mai lentă comparativ cu epilepsia.
Migrena bazilară poate produce pierderea conștiinței!
- **Hipoglicemia** – pot fi convulsii sau perturbări comportamentale intermitente
- **Narcolepsia** – episoade de somn nepotrivite



Epilepsia

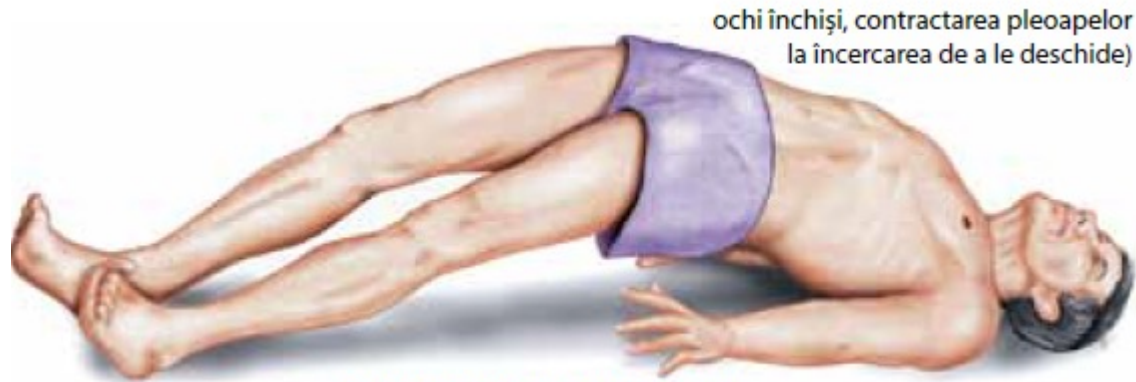
Diagnosticul Diferențial

Atacuri de panică



Atac de panică

PSEUDOCONVULSII tulburări psihosomatice și de personalitate



ochi închiși, contractarea pleoapelor
la încercarea de a le deschide)

Criză psihogenă (arc de cerc)

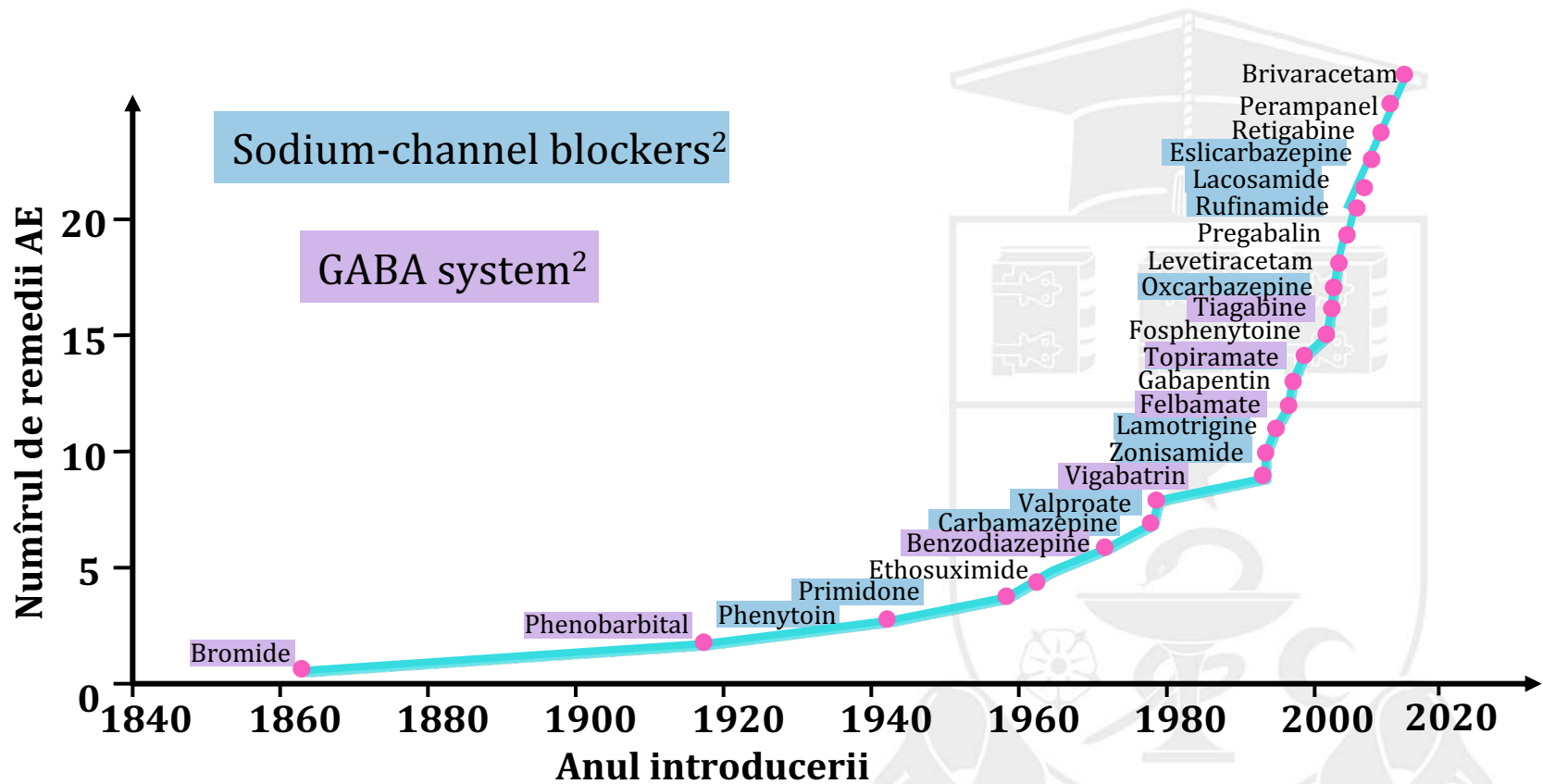


TRATAMENTUL





Antiepileptice din 1860

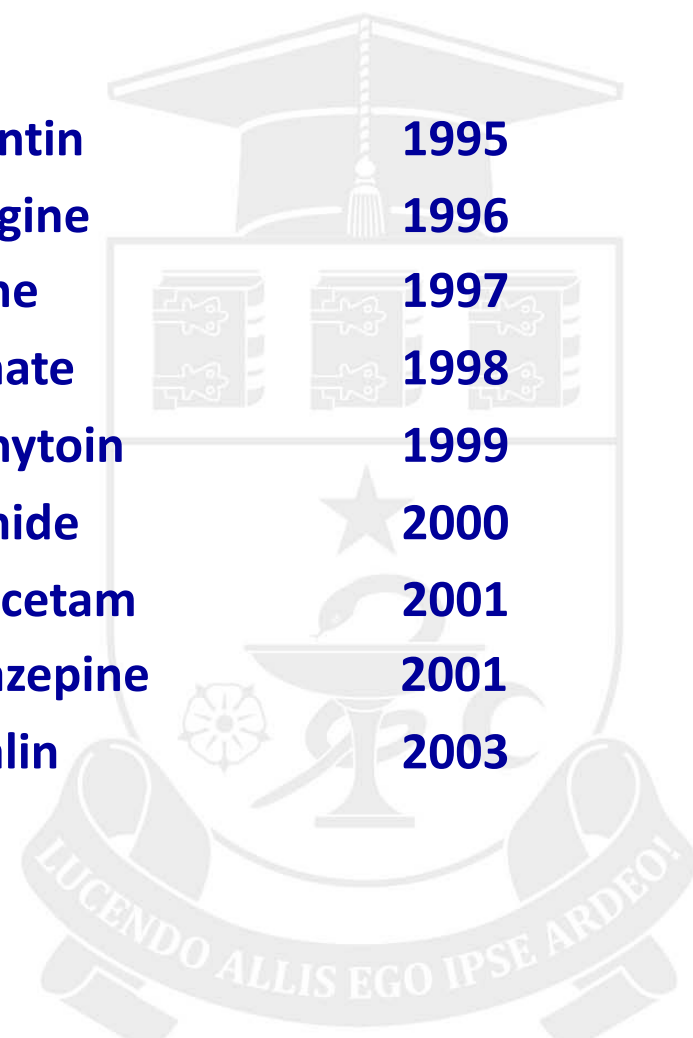




Preparate antiepileptice

Bromides	(1857)
Phenobarbital	(1912)
Phenytoin	(1938)
Ethosuximide	1960
Carbamazepine	1964
Valproate*	1967
Benzodiazepines	1960-79
Vigabatrin	1991
Felbamate	1994

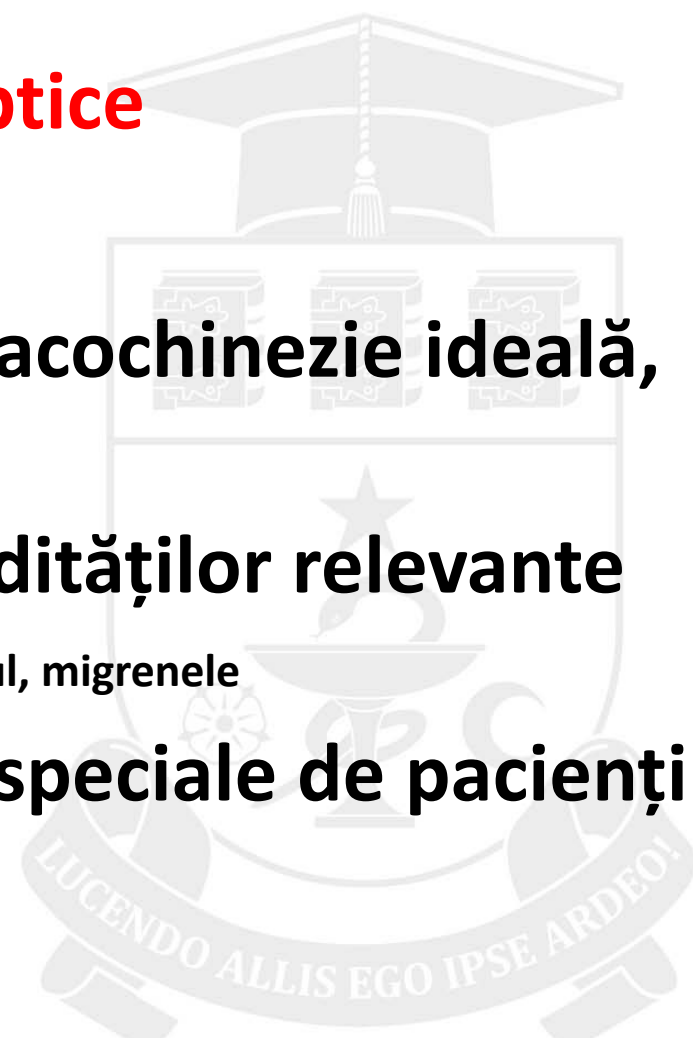
Gabapentin	1995
Lamotrigine	1996
Tiagabine	1997
Topiramate	1998
Fosphenytoin	1999
Zonisamide	2000
Levetiracetam	2001
Oxcarbazepine	2001
Pregabalin	2003





Obiectivele tratamentului

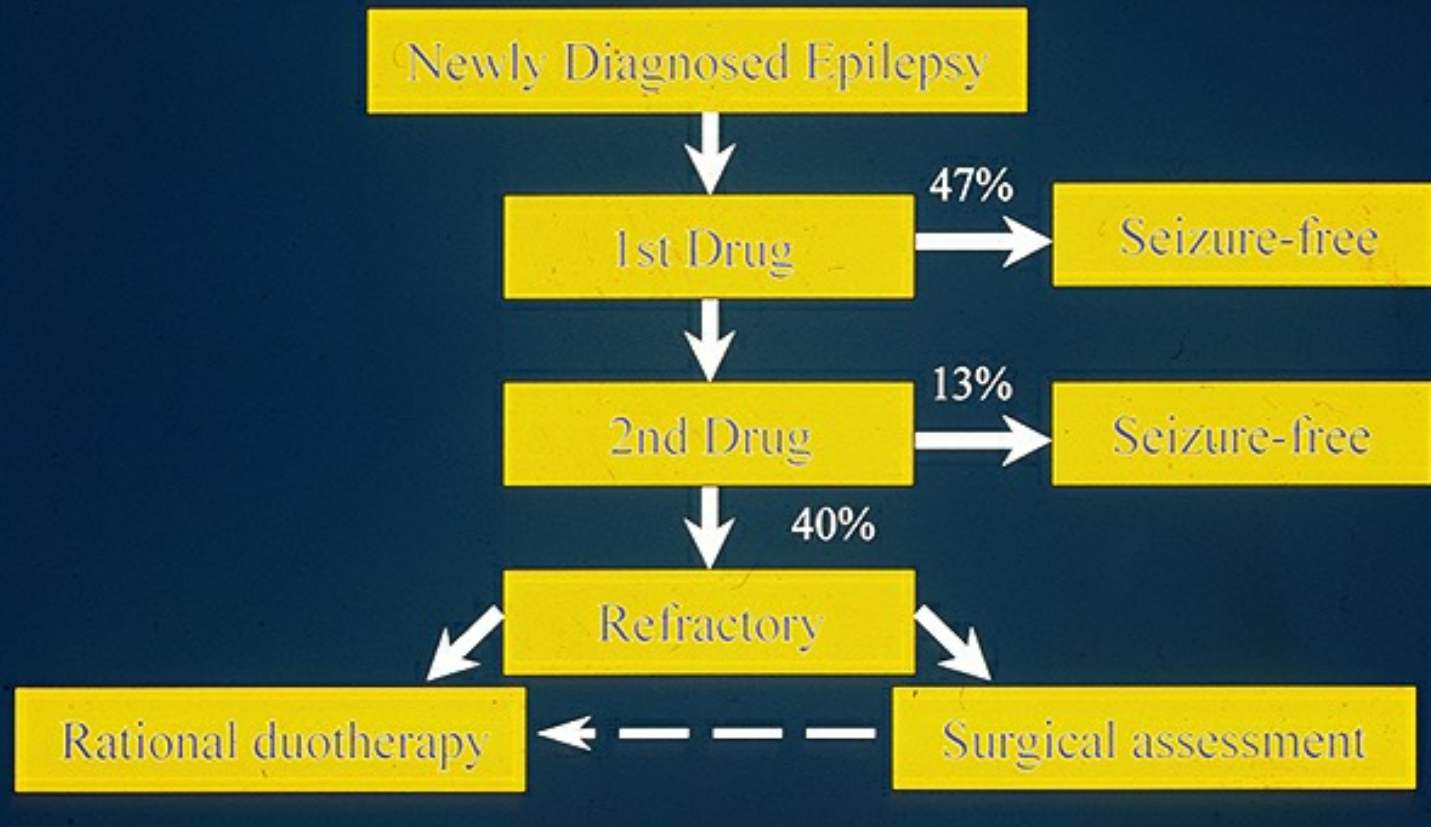
- 1. Absența crizelor epileptice**
- 2. Toleranță bună**
- 3. Ușor de utilizat– farmacochineză ideală, lipsa interacțiunilor**
- 4. Considerarea comorbidităților relevante**
 - Cognitionă, dispoziția, anxietatea, somnul, migrenele
- 5. Evidențierea grupelor speciale de pacienți**
 - Copii, vârstnici, retardați mintal





Algoritmul de tratament

STRATEGIES FOR MANAGEMENT



Kwan, P. and Brodie, M.J. (2004) Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr*, **9** (2), 110–119.

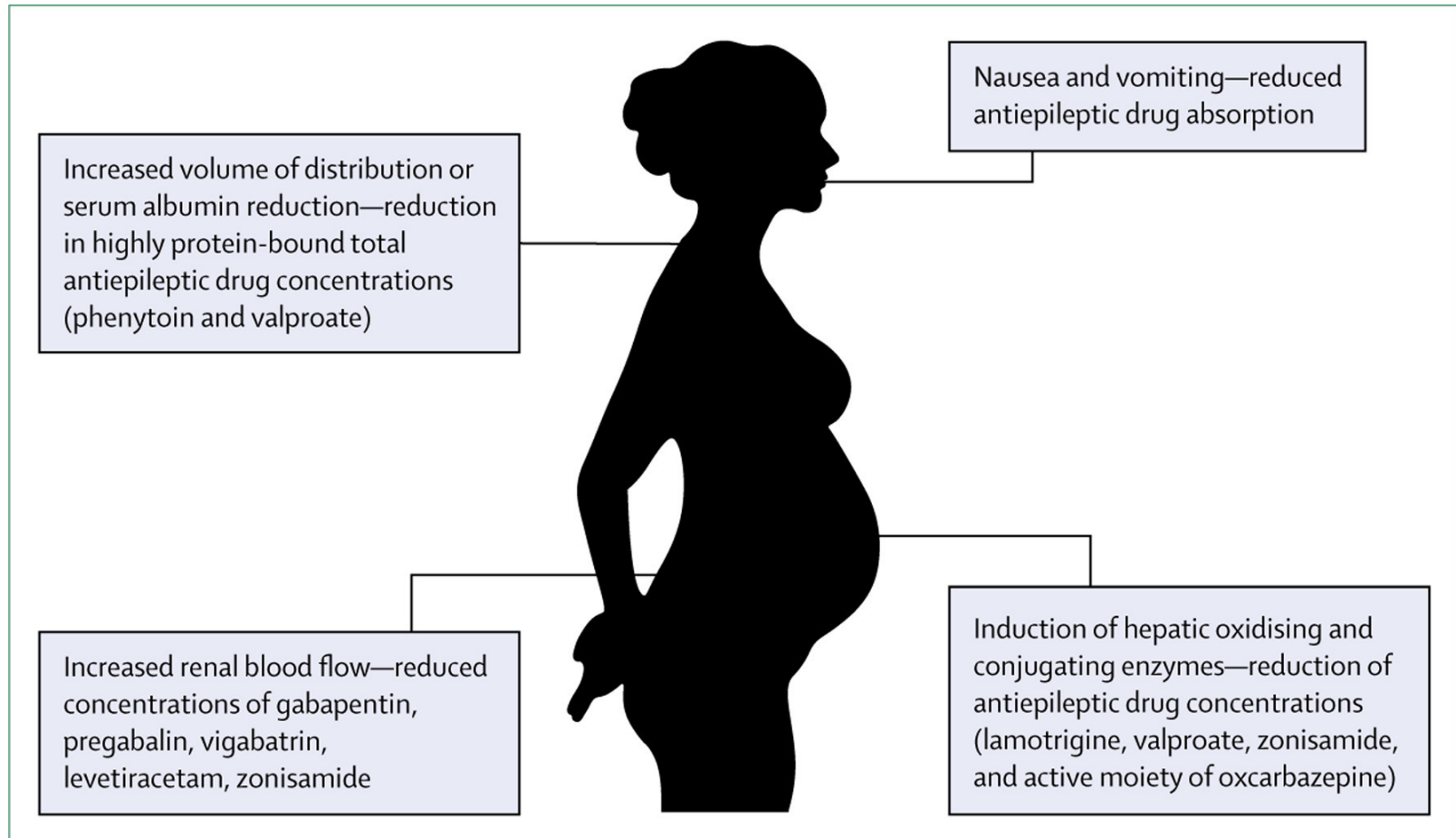


Selecția rațională a remediei antiepileptice în cazul depistării primare a epilepsiei

Tipul accesului	Prima opțiune	Linia a doua
Tonico-clonice	Ac. valproic Carbamazepine Phenytoin	Lamotrigine Oxcarbazepine
Absențe	Ac. valproic	Etosuximid Lamotrigine
Mioclonice	Ac. valproic	Lamotrigine
Parțiale	Carbamazepine Phenytoin	Lamotrigine Oxcarbazepine Ac. valproic
Neclasificate	Ac. valproic	Lamotrigine



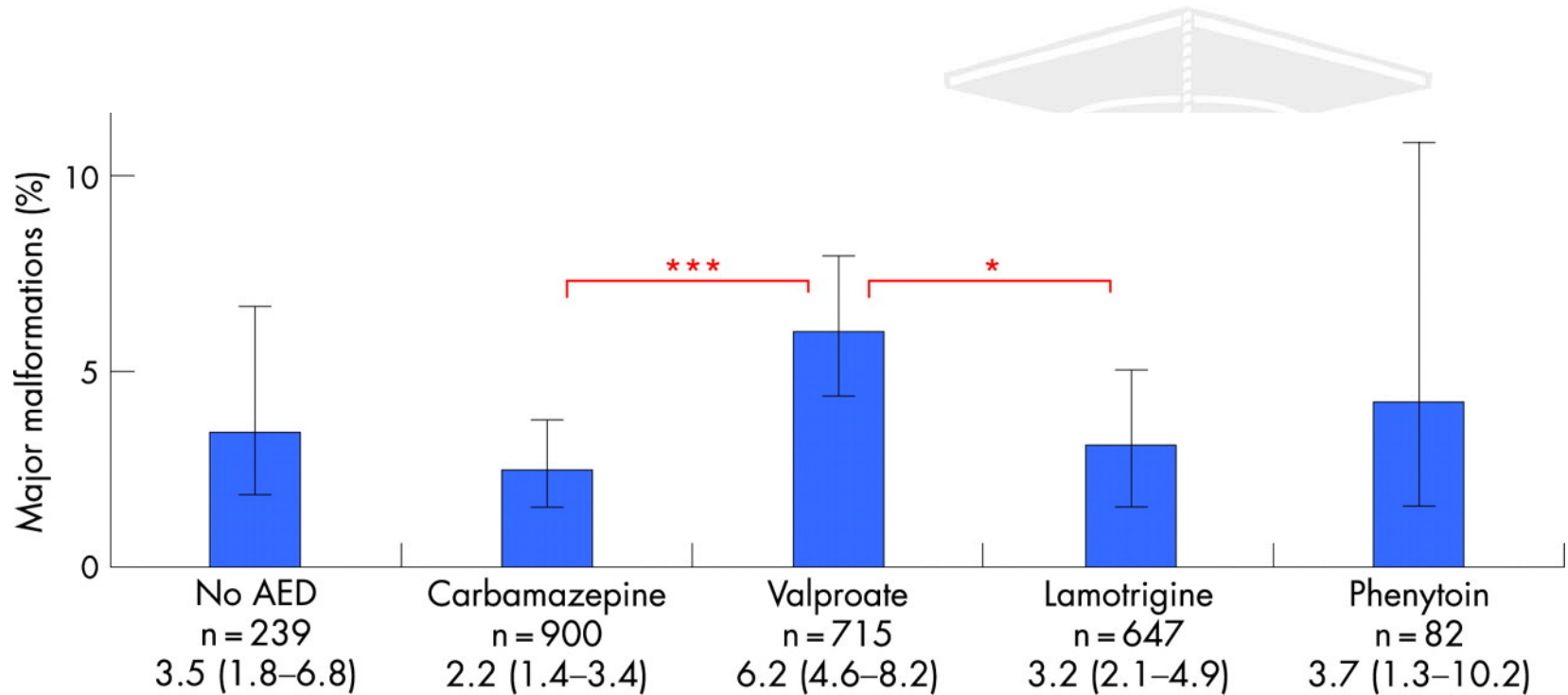
Epilepsia si sarcina





Riscul major de malformații (valoarea medie $\pm$ 95% interval de confidență)

UK Epilepsy and Pregnancy Register (** $p < 0.001$; * $p < 0.05$)





Ghiduri în tratamentul epilepsiei

AED	AAN (2004)	NICE (2004)	SIGN (2003)	DGN, ÖGN, SNG (2019)	ILAE (2019)
Phenobarbital	✓				C
Primidone					
Ethosuximide					A (children)
Clonazepam					
Phenytoin	✓	1st			A
Carbamazepine	✓	1st	1st	Focal: 1st	A
Valproate	✓	1st	1st	Gen.: 1st	B focal/ A gen
Vigabatrin					C
Tiagabine					
Gabapentin	✓				C/A (elderly)
Lamotrigin	✓	2nd	1st	Focal: 1st	C/A (elderly)
Oxcarbazepine	✓	2nd	1st	1st (children)	C/A (children)
Zonisamide					A
Topiramate	✓	2nd			C
Pregabalin					
Levetiracetam				Focal: 1st	A



Efecte adverse (carbamazepina)

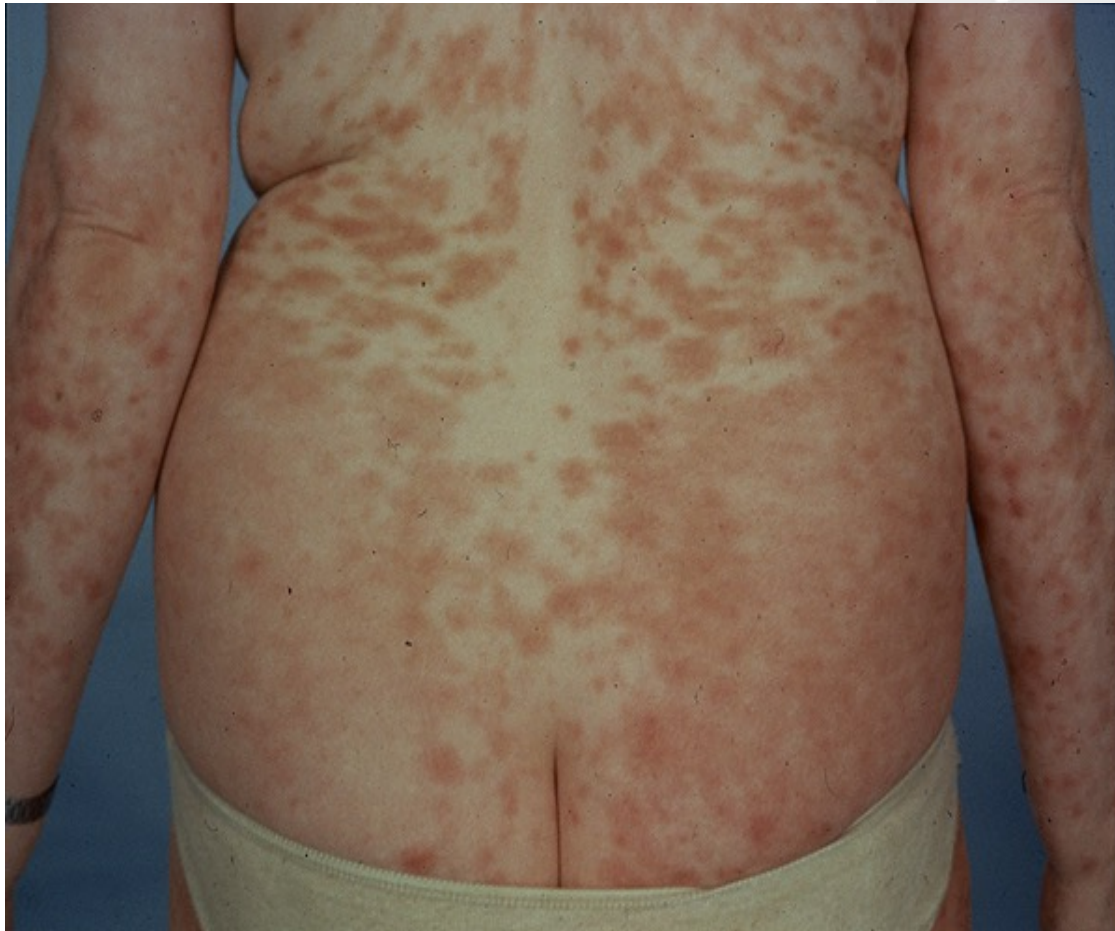




Table 10.5 AEDs: Characteristic side effects

AED	Most common side effects affecting tolerability
<i>First generation</i>	
Carbamazepine	Ataxia, diplopia, blurred vision, cognitive, hyponatremia, leukopenia
Clonazepam	Sedation, cognitive
Divalproex Na+/ valproic acid	Weight gain, tremor, hair loss, cognitive, polycystic ovary syndrome, nausea, thrombocytopenia
Ethosuximide	Nausea, anorexia, psychiatric
Phenobarbital	Cognitive, sedation, frozen shoulder, Dupuytren's, depression, macrocytic anemia
Phenytoin	Cognitive, gum hypertrophy, peripheral neuropathy, dyskinesia, neuropathy, ataxia, macrocytic anemia
Primidone	Cognitive, vertigo, nausea, sedation, frozen shoulder, Dupuytren's
<i>Second generation</i>	
Gabapentin	Ataxia, weight gain, somnolence
Lacosamide	Dizziness, nausea, blurred vision, P-R interval prolongation
Lamotrigine	Insomnia, ataxia, blurred vision
Levetiracetam	Irritability, aggression, somnolence, dizziness
Oxcarbazepine	Ataxia, diplopia, blurred vision, cognitive, hyponatremia, leukopenia
Pregabalin	Unsteadiness, weight gain, edema, somnolence, dizziness
Tiagabine	Confusion, dizziness, fatigue
Topiramate	Cognitive, word finding, paresthesias, weight loss, nausea, glaucoma
Zonisamide	Nausea, cognitive, glaucoma, psychiatric
<i>Subspecialty</i>	
Felbamate	Weight loss, insomnia, nausea
Rufinamide	Somnolence, dizziness, diplopia, nausea
Vigabatrin	Somnolence, weight gain, ataxia, psychiatric, anemia, neuropathy



Costul preparatelor AE

Table 10.10 Cost comparison: branded AEDs and generic bioequivalents based on average wholesale price (AWP) for dosage shown

Drug	Formulation	Daily dosage	Cost of 30-day supply (AWP cost ^a)
Carbamazepine (Tegretol®)	200 mg tablets	200 mg four times daily	\$107
Carbamazepine (generic)	200 mg tablets	200 mg four times daily	\$36
Carbamazepine (Tegretol XR®)	400 mg XR tablets	400 mg twice daily	\$120
Carbamazepine SR (generic)	400 mg SR tablets	400 mg twice daily	\$112
Divalproex acid (Depakote®)	500 mg tablets	500 mg three times a day	\$347
Divalproex acid (generic)	500 mg tablets	500 mg three times a day	\$287
Divalproex acid ER (Depakote®)	500 mg ER tablets	1500 mg once daily	\$301
Divalproex acid ER (generic)	500 mg ER tablets	1500 mg once daily	\$266
Gabapentin (Neurontin®)	600 mg tablets	600 mg three times a day	\$328
Gabapentin (generic)	600 mg tablets	600 mg three times a day	\$215
Lamotrigine (Lamictal®)	200 mg tablets	200 mg twice daily	\$417
Lamotrigine (generic)	200 mg tablets	200 mg twice daily	\$339
Levetiracetam (Keppra®)	1000 mg tablets	1000 mg twice daily	\$532
Levetiracetam (generic)	1000 mg tablets	1000 mg twice daily	\$405
Phenytoin (Dilantin®)	100 mg capseals®	300 mg daily	\$35
Phenytoin (generic)	100 mg capsules	300 mg daily	\$30
Topiramate (Topamax®)	200 mg tablets	200 mg twice daily	\$543
Topiramate (generic)	200 mg tablets	200 mg twice daily	\$424
Zonisamide (Zonegran®)	100 mg capsules	100 mg twice daily	\$189
Zonisamide (generic)	100 mg capsules	100 mg twice daily	\$124

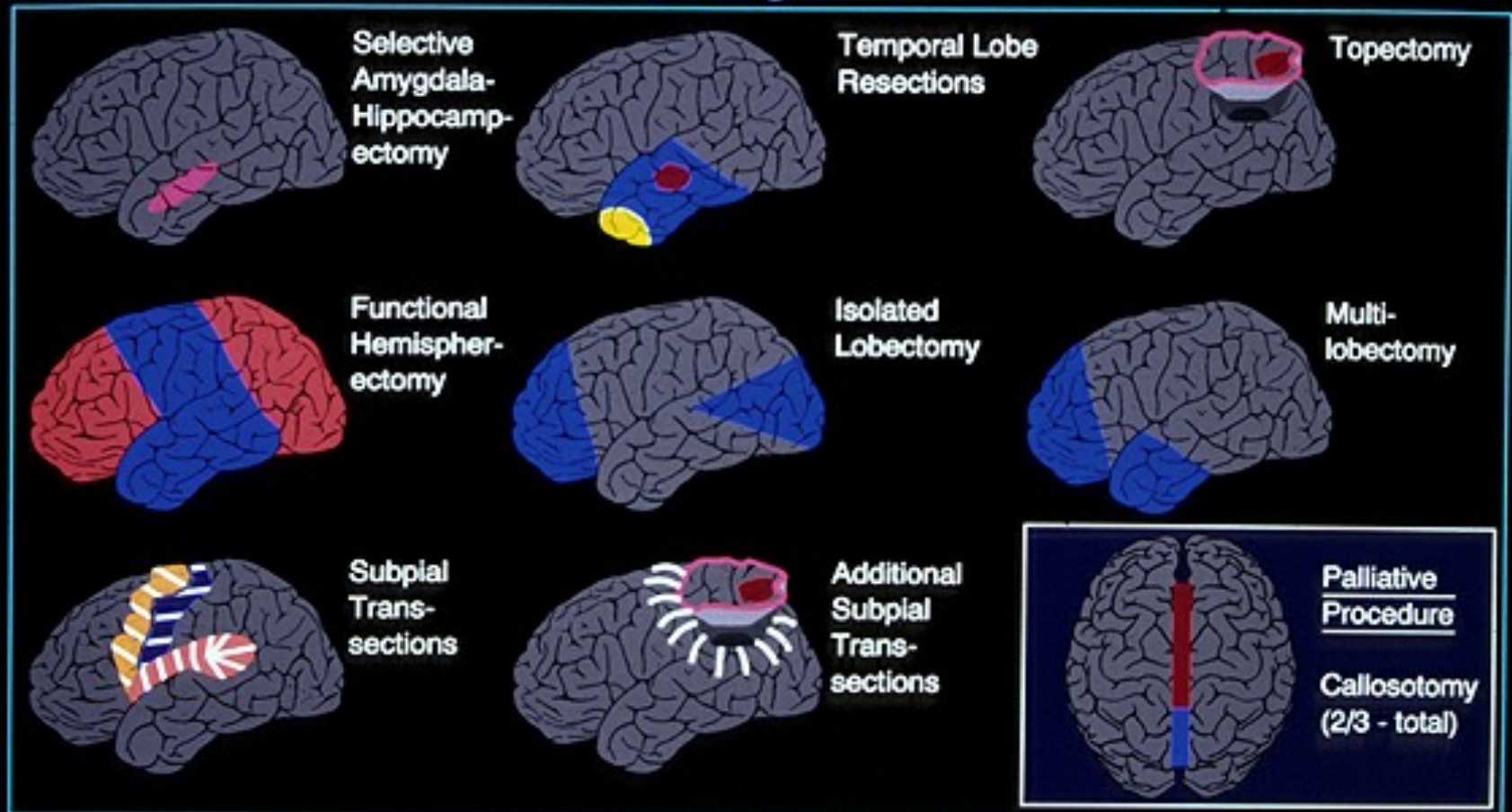
^aWhere multiple generic products are available, the lowest pricing was used (December 2009).
Source: Data from *Red Book 2009: Pharmacy's Fundamental Reference* [20]





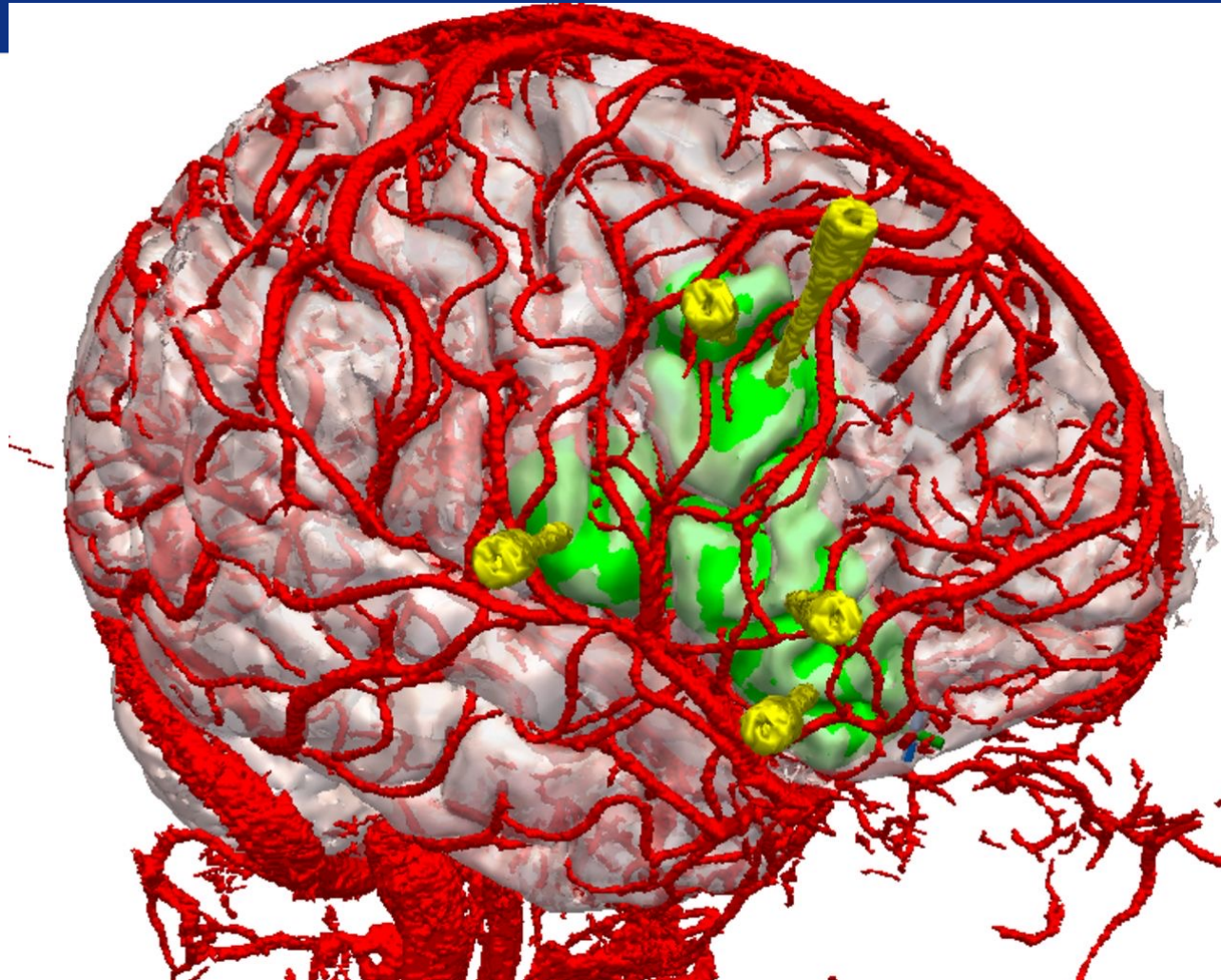
Tratament chirurgical

Therapeutic Options in Intractable Epilepsy - Surgical -





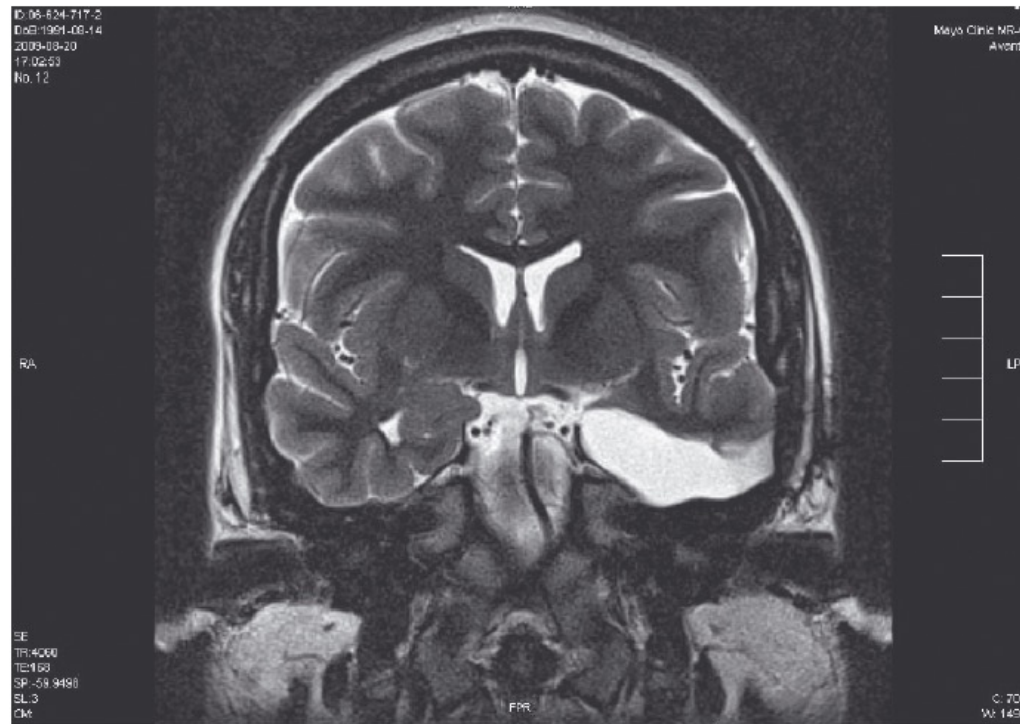
Reconstruirea suprafeței emisferei cerebrale drepte, planificarea volumul rezecției (în verde) și relația cu venele superficiale



John S Duncan Pract Neurol 2019;19:438-443



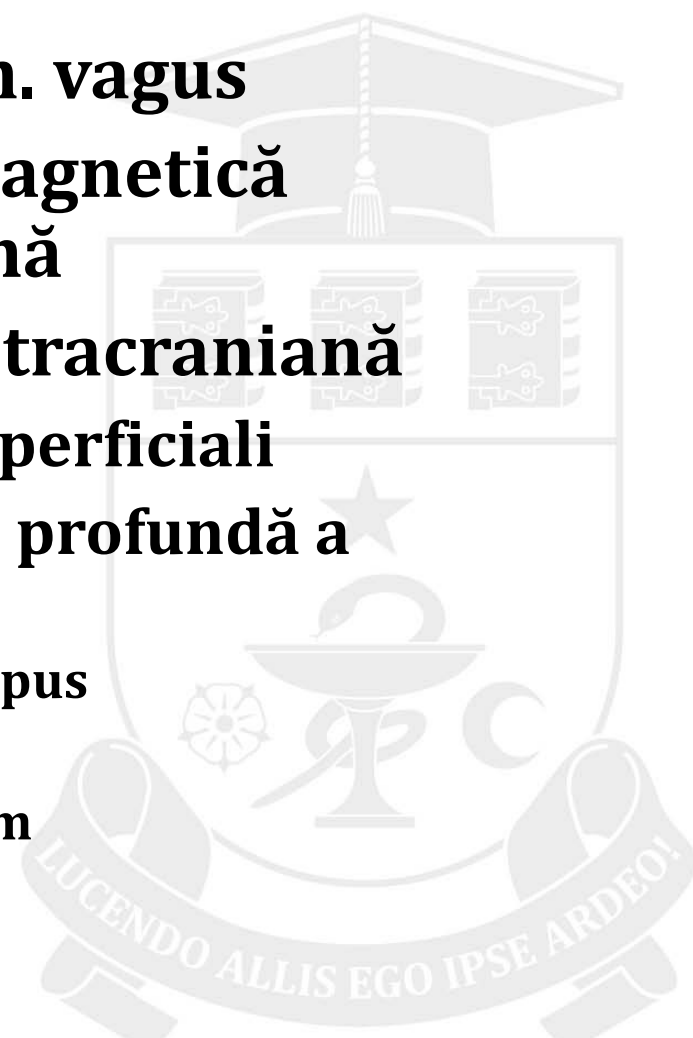
Modificări postoperative după lobectomie temporală anterioară sin





Stimularea creierului în Epilepsie

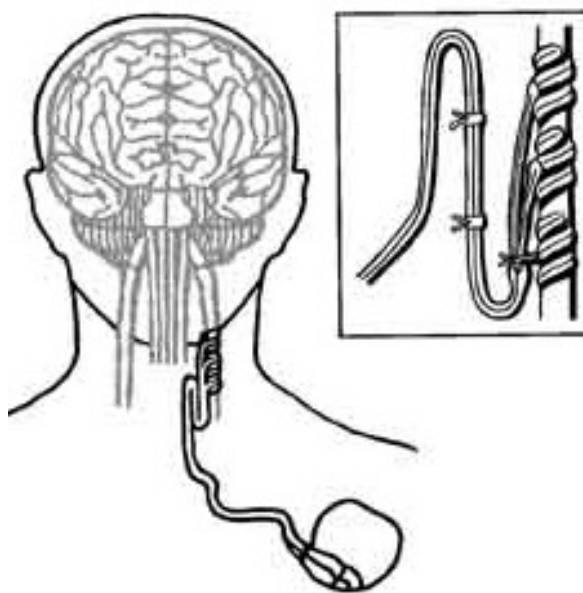
- Stimularea n. vagus
- Stimulare magnetică transcraniană
- Stimulare intracraniană
 - Electrozi superficiali
 - Stimularea profundă a creierului
 - Hippocampus
 - Thalamus
 - Cerebellum





Stimulatorul n. vagus

**Model SenTiva
stimulator și program (sus)
magnet VNS (jos)**





Dietă chetogenă

- Raport (grăsimi: carbohidrate și proteine)
 - 4:1
 - 3:1 pentru copii, adolescenți
- Calorii 60-100%
- Lichide 85-100%





Exemple de diete chetogenă



Brie-topped ribeye steak



5g-carbohydrate pancakes



MCT breakfast



Pork stroganoff

Natasha E Schoeler, and J Helen Cross Pract Neurol
2016;16:208-214



Statusul epileptic

- O criză prelungită sau crize multiple fără de recuperare a conștiinței dintre crize
- Incidența 10-40/100.000

Status epilepticus in adults

John P Betjemann, Daniel H Lowenstein

Status epilepticus is a common neurological emergency with considerable associated health-care costs, morbidity, and mortality. The definition of status epilepticus as a prolonged seizure or a series of seizures with incomplete

Frequency (%) Mortality (%)

Acute

Stroke	22%	33%
Metabolic abnormalities	15%	30%
Hypoxia	13%	53%
Systemic infection	7%	10%
Anoxia	5%	71%
Trauma	3%	25%
Drug overdose	3%	25%
CNS infection	3%	0%
CNS haemorrhage	1%	0%

Chronic

Low concentration of anti-epileptic drugs	34%	4%
Remote symptomatic (eg, tumour, stroke, trauma)	25%	14%
Alcohol misuse	13%	20%
Tumour	7%	30%
Idiopathic	3%	25%

Some patients had more than one aetiology.

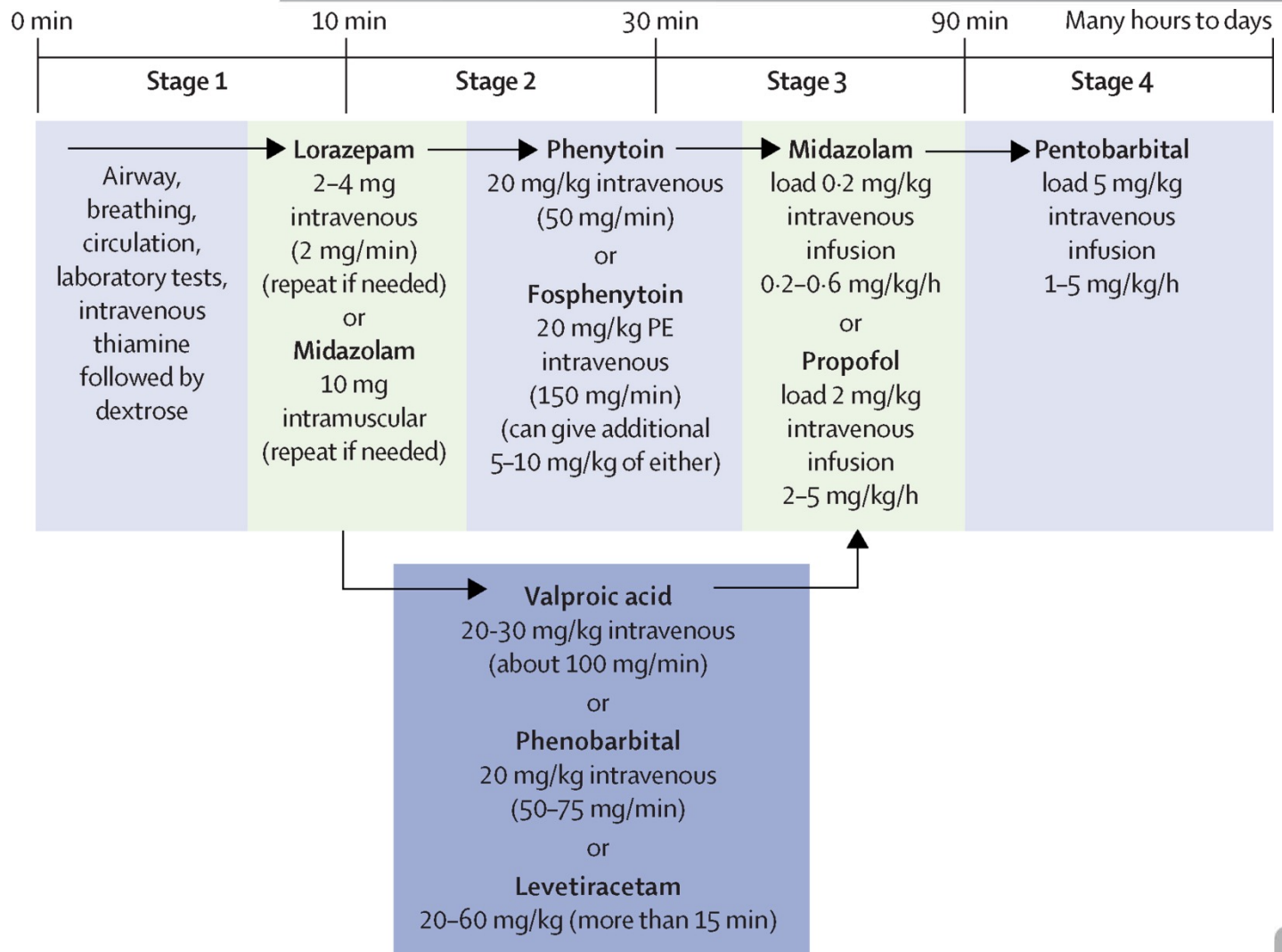
Table 1: The frequency and mortality associated with acute and chronic causes of status epilepticus in adults²⁰

Lancet Neurol 2015; 14: 615-24

Published Online



Algoritmul de tratament al statusului epileptic





Paralizia cerebrală infantilă

- **Un grup de tulburări neprogresive ale funcțiilor motorii cerebrale, determinate de afectarea creierului în perioada pre- și perinatală care se manifestă de la nașterea copilului**
- **Tulburări motorii**
- **Retard mintal**
- **Tulburări de vorbire**
- **Sindromul epileptic (1/3 de pacienți)**



Paralizia cerebrală infantilă

Prevalența

- 1,7-2 la 1000 de noul-născuți

Etiologia

- Anoxia cerebrală (pe fundal de toxicoze, infecții, traumatisme)
- Consecințele hemoragiilor intracerebrale



Formele clinice (în dependență de prevalența unui anumit sindrom)

Diplegie spastică (Maladia Little)

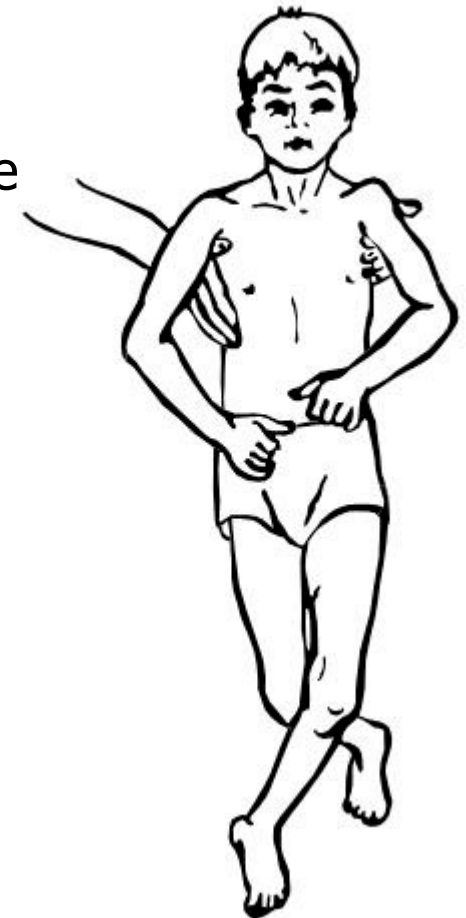


Preponderent suferă membrele inferioare

Majorarea tonusului mușchilor picioarelor, preponderent ai aductorilor.

Semnul "foarfecelor,, -

Picioare întinse, încrucișate

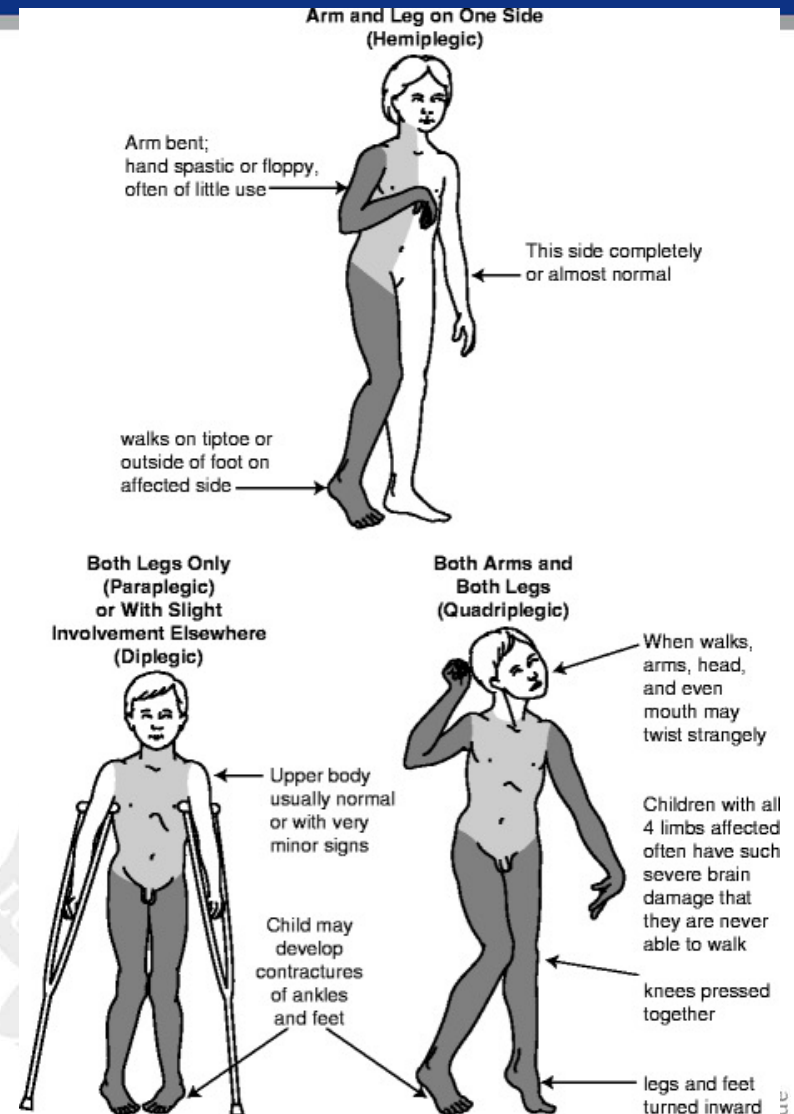




Formele clinice (în dependență de prevalența unui anumit sindrom)

Hemiplegică - consecința afectării unei emisfere a creierului (în rezultatul hemoragiei intranatale, infecției în perioada postnatală).

"Hemiplegia dublă". Tetrapareză spastică. Tulburări severe de intelect (debilitate, imbecilitate și chiar idioție).





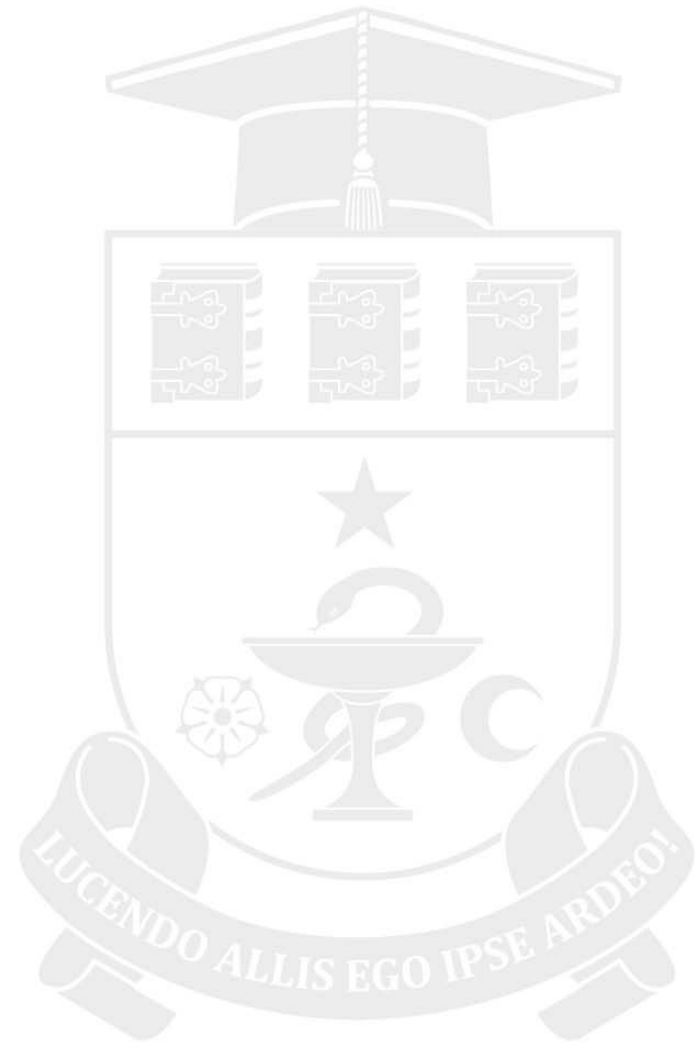
Formele clinice

(în dependență de prevalența unui anumit sindrom)

Hiperkinetică - în rezultatul afectării structurilor subcorticale (grație incompatibilității imunologice a sângelui fătului și mamei). Hiperkinezii de tipul atetozei, coreii, distoniei de torsiune.

Atonică-astatică. Tonus muscular diminuat. Ataxie.

Cerebeloasă. Tulburări de coordonare cu pareze spastice moderat pronunțate.





Tratament

- **Kinetoterapie**
- **Ergoterapie**
- **Masaj**
- **L-dopa (nacom, sinemet, madopar) –
în afectarea extrapiramidală**





Bibliografie

- Adams and Victor's Principles of Neurology, eleventh edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division 2019.
- Constantinescu A., Cuciureanu D.I. Curs de Neurologie. U.M.F. Iași, 2018.
- Gherman D, Moldovanu I., Zapuhlâh G. Neurologie și Neurochirurgie. Chișinău, 2003.
- Rohkman R. Atlas de Neurologie. Târgu-Mureș, 2014.
- www.epilepsydiagnosis.org





ÎNTREBĂRI ???

