



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



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

Sindromul Dravet

Protocol clinic național

PCN-434

Chișinău, 2024

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.09.2024, proces verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1086 din 23.12.2024 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Sindromul Dravet”**

CUPRINS

ABREVIERI ȘI NOTĂȚII.....	3
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR.....	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:.....	5
A.2. Codul bolii după ICD-10: G.40 Epilepsie. G40.4 Alte epilepsii generalizate și sindroame epileptice. Sindrom Dravet.	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Obiectivele protocolului.....	6
A.5. Elaborat: 2024.....	6
A.6. Revizuire: 2029.....	6
A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN.	6
A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN.....	7
A.9. Definiții folosite în document:	7
A.10. Informație epidemiologică	7
A.11. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări	7
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic neurolog pediatru, pediatru, genetician).....	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană).....	10
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ A CRIZEI CONVULSIVE LA UN SUGAR	12
C.1.1. Algoritmul de diagnostic clinic în cadrul unei crize convulsive:	12
C.1.2. Algoritm de diagnostic EEG în conduita crizelor convulsive:	12
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificare:	13
C.2.2. Criteriile de diagnostic:	14
C.2.3. Etiologia SD	15
C.2.4. Screeningul SD.....	15
C.2.5. Conduita copilului cu SD (obligatoriu).....	15
C.2.5.1. Anamneza.....	15
C.2.5.2. Examen fizic.....	16
C.2.5.3. Investigații paraclinice de laborator, instrumentale și molecular-genetice	17
C.2.5.4. Diagnostic diferențial	18
C.2.5.5. Prognosticul.....	19
C.2.5.6. Îngrijiri medicale pre-spitalizare	19
C.2.5.7. Criteriile de spitalizare	19
C.2.5.8. Tratamentul SD:	20
C.2.5.9. Complicațiile SD.....	22
C.2.5.10. Evoluția SD	23
C.2.5.11. Supravegherea pacienților	23
C.2.5.12. Reabilitarea pacienților	24
C.2.5.13. Îngrijiri paliative.....	24
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	25
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	28
Anexa 1. Ghidul părintelui și copilului cu Sindrom Dravet	29
Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical	30
BIBLIOGRAFIE	31

ABREVIERI ȘI NOTAȚII

AMP	Asistența medicală primară
CF	Convulsii febrile
CT	Tomografie Computerizată
EED	Encefalopatie Epileptică și de Dezvoltare
EEG	Electroencefalografia
EP	Epilepsia
FR	Frecvența respiratorie
GFES+	Epilepsia genetică cu crize febrile plus
IMSP IMC	Instituția medico-sanitaro-publică Institutul Mamei și Copilului
MAE	Medicația antiepileptică
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
NaBr	Bromură de Sodiu
PCN	Protocol clinic national
RM	Republica Moldova
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
SD	Sindromul Dravet
SE	Status epileptic
SCN1A	Gena care codează canalele sodiu voltaj dependenta subunitatea alfa
SMEB	Epilepsia mioclonică severă borderline
SMEI	Epilepsia mioclonică severă a copilăriei
SNC	Sistem nervos central
SNR	Secția neurorecuperare
STP	Stiripentolum*
SUDEP	Moarte subită a unei persoane cu epilepsie (sudden, unexpected death of someone with epilepsy)
TPM	Topiramatum
UPU	Unitatea de primiri urgente
USG	Ultrasonografia
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VPA	Acidum Valproicum
WHO	Organizația Mondială a Sănătății

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Sindromul Dravet (SD), cunoscut anterior ca epilepsia mioclonică severă a copilăriei (SMEI), este o formă rară de epilepsie netratabilă cu debut precoce în frageda copilărie continuând cu creșterea morbidității și are un impact semnificativ asupra pacienților de-a lungul vieții.
2. SD asociază o incidență de 1:20000 până la 1:40000 populație. A fost raportat faptul că SD este responsabil pentru 1.4% din toate epilepsiile la copilul cu vârsta sub 15 ani, într-un studiu realizat în Navara, Spania în 2007 [11]. Este apreciat un raport M:F de 1.27 până la 1 [13].
3. Crizele convulsive debutează în primul an de viață la copilul aparent somatic sănătos și sunt de cele mai multe ori de lungă durată (SE), iar în cel de-al 2-lea an de viață apar alte tipuri de crize sau se asociază sechele neurologice [13].
4. Toate tipurile de crize sunt deosebit de rezistente la medicația antiepileptică de prima linie, iar prognosticul pentru SD este descurajator [2, 6, 11].
5. SD este o **canalopatie cauzată de o mutație în gena SCN1A**. Gena patogenă este localizată într-un grup de gene care codifică canalele de sodiu, pe cromozomul 2q24. Are un rol dominant în patogeneza sindromului, cu peste 100 de mutații diferite. Majoritatea acestor mutații apar *de novo*, dar câteva sunt recurente. Gena SCN1A este cea mai relevantă genă a epilepsiei din punct de vedere clinic. Câteva cazuri de copii în SD se prezintă cu microdeleții în gena SCN1A asociate cu modele dismorfice ușoare și rezistență crescută la tratamentul convulsiilor, modelul a fost denumit **SD plus** [10].
6. În cea mai recentă clasificare a epilepsiilor și sindroamelor epileptice publicată de ILAE (2022), SD este inclus în encefalopatiile epileptice și de dezvoltare cu etiologie genetică [19].
7. A fost propusă și o **etiologie imunomediata** a SD, odată cu descoperirea mutației genei SCN1A în **sindromul Rasmussen și sindromul hemiplegie-hemiconvulsie**.
8. **Cursul bolii este progresiv**. În SD micii pacienți prezintă o varietate de accese convulsive care evoluează de regulă, odată cu înaintarea în vârstă [2, 6].
9. **Rata mortalității** pacienților cu SD este de 15-20% cel mai frecvent din cauza SUDEP (moarte subită neașteptată în epilepsie), survenită pe fondalul convulsiilor prelungite și accidentelor cu impact letal din cadrul crizelor convulsive prelungite [9].
10. **SD este o boală care pune în pericol și care limitează calitatea vieții**. La fel, reduce speranța de viață și calitatea ei, duce la dizabilități severe și la dependență completă de membrii familiei care îi acordă îngrijire [18].
11. În afară de SD clasic există și cazuri mai ușoare care au fost denumite **epilepsia mioclonică severă borderline (SMEB)** [16].
12. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară evaluarea complexă multidisciplinară cu determinarea statutului molecular-genetic al genei SCN1A (o investigație de primă linie atunci când afecțiunea este suspectată într-un caz tipic) [24].
13. Un management bun și o diagnosticare precoce a SD necesită implicarea mai multor specialiști în domeniul sănătății și o abordare complexă a pacientului pediatric. Oricare persoană suspectă pentru un diagnostic clinic de SD trebuie investigată complex de medicii specialiști în boli neurologice, epileptologie și cu alte specialități relevante.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS), constituit din reprezentanți ai Comisiilor de specialitate ale MS, angajați ai Departamentului Pediatrie și Catedrei de Neurologie Nr. 2 al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ai Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, specialiști ai IMSP IMC și Centrului Național de Epileptologie. Protocolul este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sindromul Dravet la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

Epilepsia (EP) este una dintre cele mai frecvente tulburări neurologice grave pentru care pacienții se prezintă la medicul de familie, pediatru, neuropediatru sau UPU. Sunt descrise tipologii diferite ale EP în rândul copiilor, mai ales la sugar, având diferite aspecte atât clinice cât și paraclinice, cu sau fără modificări specifice pe traseul electroencefalografic. Importanța existenței unui algoritm specific cu implicarea elementelor anamnestice, clinice, teste de laborator și investigații de imagistică cerebrală prezentate pe grupe de vârstă, reprezintă un instrument util pentru toți specialiștii în vederea unui diagnostic prezumtiv sau clinic precoce corect și prompt, mai ales în formele genetice rare ale epilepsiei cum ar fi SD care necesită diagnosticare precoce și tratament ținut rapid.

SD este o formă foarte gravă de epilepsie, fiind practic cea mai studiată formă de epilepsie la moment, este asociată unui spectru de afecțiuni legate de mutațiile genetice de la starea canalelor ionice de sodiu. Aceste canale prezintă structuri poroase din membrana celulară care reglează mișcarea ionilor de sodiu în interiorul și în exteriorul celulelor, ajutând la propagarea semnalelor electrice de-a lungul neuronilor. Canalele ionice de sodiu reprezintă componente esențiale ale oricărui țesut ce necesită semnale electrice, inclusiv creierul și cordul.

Sindromul debutează în copilăria fragedă, fiind caracterizat prin accese convulsive frecvente și prelungite, refractare la MAE.

Accesele convulsive debutează pe fondal de hipertermie, determinată de vaccinare, IRVA, băi fierbinți etc., ulterior fiind asociată o întârziere în dezvoltarea psihomotorie a copilului, tulburări de vorbire, ataxie, hipotonie, tulburări de somn și alte probleme de sănătate care își fac apariția de regulă după al doilea an de viață.

A.1. Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. G.40 Epilepsie. G40.4 Alte epilepsii generalizate și sindroame epileptice. Sindrom Dravet (SD)
2. Crize convulsive febrile (CF)
3. Epilepsia genetică cu crize febrile plus (GEFS+)
4. Epilepsia asociată cu retard mental, limitată la sexul feminin (EMRF)
5. Epilepsia rezistentă a copilăriei cu crize tonico- clonice generalizate (ICE-GTC)
6. Epilepsia mioclonică severă borderline (SMEB)

A.2. Codul bolii după ICD-10: G.40 Epilepsie. G40.4 Alte epilepsii generalizate și sindroame epileptice. Sindrom Dravet.

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medicii de familie, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medici pediatri, neuropediatri, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU specializate de profil general, de felcer)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească: secțiile de pediatrie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale (medici neuropediatri, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Subdiviziunile de neuropediatrie și genetică medicală republicane (medici neuropediatri, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Subdiviziunile de reabilitare locale și republicane (medici, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Administratorii, finanțatorii și organele de decizie care gestionează și furnizează îngrijiri pentru copiii cu SD.

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu SD.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori depistarea precoce a cazurilor de SD printre copii.
2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu SD.
3. A spori calitatea examinării, tratamentului și supravegherii copiilor cu SD (caz confirmat).
4. A reduce rata de recurență, complicații și letalitatea la copii cu SD (caz confirmat).
5. A condiționa ameliorarea măsurilor de profilaxie ale SD prin scăderea numărului de teste diagnostice neinformative și eficientizarea diagnosticului diferențial, testare genetică și consilierea familiilor cu risc crescut pentru SD.

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu complicații ale SD.

A.5. Elaborat: 2024

A.6. Revizuire: 2029

A.7. Lista autorilor care au participat la elaborarea PCN:

Numele	Funcția
<i>Groppa Stanislav</i>	acad. AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., prorector pentru activitate de cercetare, șef Catedră Neurologie nr. 2, cercetător științific principal, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Hadjiu Svetlana</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” – președintele grupului de autori
<i>Sprincean Mariana</i>	dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra Genetică Moleculară; cercetător științific superior, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Calcîi Cornelia</i>	dr. șt. med., conf. univ., Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Secție neurologie vârstă fragedă, IMSP IMC
<i>Feghiu Ludmila</i>	medic neurolog-epileptolog, Centrul Național de Epileptologie
<i>Capestru Elena</i>	dr., doctorand, neurologie pediatrică, Departamentul Pediatrie; cercetător științific, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Constantin Olga</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, Departamentul Pediatrie; cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Istratuc Irina</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, Departamentul Pediatrie; cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Calistru Iulia</i>	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, Departamentul Pediatrie; cercetător științific USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

<i>Stasii Ecaterina</i>	dr. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Donos Ala</i>	dr. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

A.8. Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Departament Pediatrie
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., Președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., șef catedră
Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. Definiții folosite în document:

Convulsii febrile complexe: durează peste 15 minute, sunt focale sau unilaterale, pot trece în SE, pe fon febril (temperatura corporală mai mare de 38°C). Survin de regulă până la vârsta de 1 an

Status epilepticus: orice criză epileptică care durează mai mult de 5 minute sau succesiuni de accese convulsive timp de 15 minute și mai mult, în decursul cărora starea de conștiență a copilului nu revine la normal

Sindromul Dravet reprezintă o EED severă, caracterizat prin EP refractară la MAE, cu debut în perioada infantilă (în primul an de viață). Include multiple tipuri de accese convulsive, sensibilitate la hipertermie, tulburări cognitive și comportamentale asociate deseori cu tulburări motorii specifice.

A.10. Informație epidemiologică

SD tipic sugerează o incidență de 1:20000 până la 1:40000 populație, este responsabil de 1.4% din toate EP copilului cu vârsta sub 15 ani, are o ușoară prevalență la băieți. Rata incidenței SD printre pacienții cu accese convulsive febrile/afebrile din primul sau până la trei ani de viață este estimată la 3%-7%.

A.11. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări**A.11.1. Clase de dovezi**

Clasa A	Dovezi cu valoare înaltă (puternică)	Dovada a fost inițial obținută prin studii randomizate controlate, meta-analiza acestor studii sau studii epidemiologice metodologic argumentate. Beneficiile puternice ale implementării recomandării depășesc în mod clar dezavantajele/daunele
Clasa B	Dovezi cu valoare moderată	Dovada a fost obținută din studii prospective de valoare mai joasă, studii restrospective de caz-control și studii mari de tip observațional, de cohortă sau de prevalență, și era bazată pe informație clar fiabilă.
Clasa C	Dovezi cu valoare joasă (slabă)	Dovada a fost obținută din studii mai mici de tip observațional, studii bazate pe informație retrospectivă sau mai puțin sigură, opinii autoritare exprimate în recenzii, sau opinii ale experților membrilor grupului de lucru. Este mai puțin clar că beneficiile depășesc dezavantajele/daunele

Niciuna	Dovezi insuficiente (declarație de practică)	Puține dovezi sau dovezi irelevante pentru soluționarea problemei, sau dovezile revizuite au fost extrem de conflictuale. Opinie/sfaturi ale experților pentru domenii în afara strategiei de căutare sau în care există o lipsă de dovezi pe care să se bazeze o recomandare.
----------------	--	---

A.11.2. Scala de evaluare pentru recomandări

- 1 Recomandat** Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare necesară pentru tratamentul acelor pacienți, cărora li se atribuie problema în cauză. Aceast nivel este, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între moderat și înalt. Concluzia este puțin probabil să fie schimbată în urma cercetărilor ulterioare. De asemenea, amploarea impactului este suficientă pentru a justifica recomandarea. Noțiunea de **Recomandat** a fost, de asemenea, utilizată pentru a descrie intervențiile care sunt probabile de a avea un efect semnificativ asupra evoluției pacientului, chiar dacă sunt bazate pe dovezi cu valoare joasă.
- 2 Puțin recomandat** Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare rațională pentru tratamentul pacienților. Totuși, nu toți pacienții și clinicienii ar dori să urmeze în mod necesar recomandarea. Decizia de a nu urma recomandarea este puțin probabil să ducă la o evoluție nefavorabilă majoră. Aceast nivel a fost, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între jos și moderat. Amploarea efectului tratamentului, precum și direcția acestuia pot fi schimbate în urma cercetărilor ulterioare.
- 3 Nu este recomandat** Dovezile au fost considerate inadecvate sau prea contradictorii pentru a ajunge la o oarecare concluzie semnificativă.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipe AMU specializate, generale, de felceri/asistenți medicali)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul 1.1. Stabilirea diagnosticului prin examen clinic și anamneză <i>C.2.5.1., C.2.5.2.</i>	Acuzele, anamneza, examenul obiectiv permite suspectarea diagnosticului și acordarea ajutorului medical de urgență care contribuie la reducerea considerabilă a complicațiilor	Standard/Obligatoriu: • Determinarea factorilor declanșatori (<i>Caseta 1</i>) • Anamneza (<i>Caseta 4</i>) • Examen fizic (<i>Caseta 5</i>)
1.2. Algoritmul de conduită <i>C.1.</i>	Inițierea tratamentului cât mai rapid previne complicațiile și reduce mortalitatea	• Pașii obligatorii în acordarea asistenței de urgență prespitalicească (<i>Caseta 10, Figura 2</i>)
2. Decizia: Transportarea către IMSP spitalicească care recepționează urgențele pediatrice	Transportul medical asistat către IMSP spitalicească permite acordarea asistenței medicale urgente pediatrice	Standard/Obligatoriu: • Criteriile de spitalizare (<i>Caseta 11</i>)
B.2. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară	Recunoașterea precoce a semnelor clinice este esențială pentru intervenția rapidă și gestionarea adecvată a SD.	Standard/Obligatoriu: • Colectarea anamnezei • Examenul fizic (<i>Caseta 5</i>) Investigații paraclinice pentru diagnosticul SD și pentru supravegherea evoluției bolii (<i>Caseta 6</i>)
2. Referirea la consultația specialiștilor și/sau la spitalizare <i>C.1.3.</i>	Diagnosticarea timpurie a formelor clinice ale SD permite inițierea precoce a tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a bolii, de aceea este necesară conlucrarea cu așa specialiști ca pediatrii, neurologii pediatri, geneticieni și alte profesii care ar gestiona complicațiile posibile ulterioare	Standard/Obligatoriu: • Identificarea copiilor de vârstă fragedă cu SD (<i>Caseta 4</i>) Evaluarea stării generale și referirea pentru consultul altor specialiști: medic pediatru, neurolog pediatru, pulmonolog, etc
3. Monitorizarea tratamentului în condiții de ambulatoriu	Tratamentul se va efectua obligatoriu sub controlul medicului de familie, după indicațiile medicului neurolog pediatru. Monitorizarea se va efectua obligatoriu sub controlul crizelor convulsive, ulterior dezvoltarea somatică și neuropsihică.	Standard/Obligatoriu: • Tratamentul general anticonvulsivant, după indicațiile medicului neurolog pediatru (<i>Casetele 12, 13; Figurile 1, 2</i>) • Tratament anticonvulsivant țintit, uneori dubla/tripla terapie (<i>Casetele 12, 13</i>) Evitarea anticonvulsivantelor contraindicate sau celor care au potențial de exacerbare a crizelor (<i>Caseta 13</i>).
4. Supravegherea permanentă pe parcursul vieții	Se recomandă supravegherea continuă în condițiile în care crizele convulsive sunt imprevizibile și odată cu înaintarea în vârstă ele pot deveni	Standard/Obligatoriu: • Supravegherea corectitudinii și respectării tratamentului prescris de specialiști, evaluare în dinamică a

	polimorfe și declanșate de diverși stimuli. Tratamentul suportiv va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor.	evoluției bolii și evitarea complicațiilor SD (Caseta 16) Referirea pacientului pentru internare în secțiile specializate în caz de agravare (Caseta 11).
5. Evaluarea	Tratamentul anticonvulsivant cupează și preîntâmpină crizele convulsive, însă nu tratează patologia de bază.	Standard/Obligatori: Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor (Casetele 15, 17).

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic neurolog pediatru, medic pediatru, genetician)

Descriere	Motive	Pași
1. Diagnostic		
1. Suspectarea SD	Evaluarea și investigarea oricărei CF din perioada sugarului, mai ales crizele convulsive timpurii și de lungă durată ulterior cu efectuarea examinărilor paraclinice și genetice pentru a fi stabilit diagnosticul final	Standard/Obligatori: - Conform programelor existente de diagnostic și tratament specializat (Casetele 12, 13) - Anamneza bolii și eredocolaterală (Caseta 4) - Examenul fizic (Caseta 5) Recomandabil: - Trimitere la testare genetică (Caseta 6)
2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului C.2.2.	Direcționare la instituții specializate (IMSP/IMC) pentru evaluare inițială (spitalizare primară) și inițiere a tratamentului specific (care este la moment în curs de elaborare) sau a complicațiilor	- Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil (Caseta 4) - Evaluarea criteriilor de spitalizare (Caseta 11) - Referirea pacientului pentru internare în secțiile specializate în caz de agravare (Caseta 11)
3. Tratamentul	Pacienții cu SD necesită tratament anticonvulsivant permanent	- Tratamentul de urgență de cupare a crizelor convulsive primar apărute, inclusiv pe perioada transportării pacientului, obligatoriu și recomandabil (Casetele 12, 13) - Tratamentul general anticonvulsivant permanent (Caseta 12)

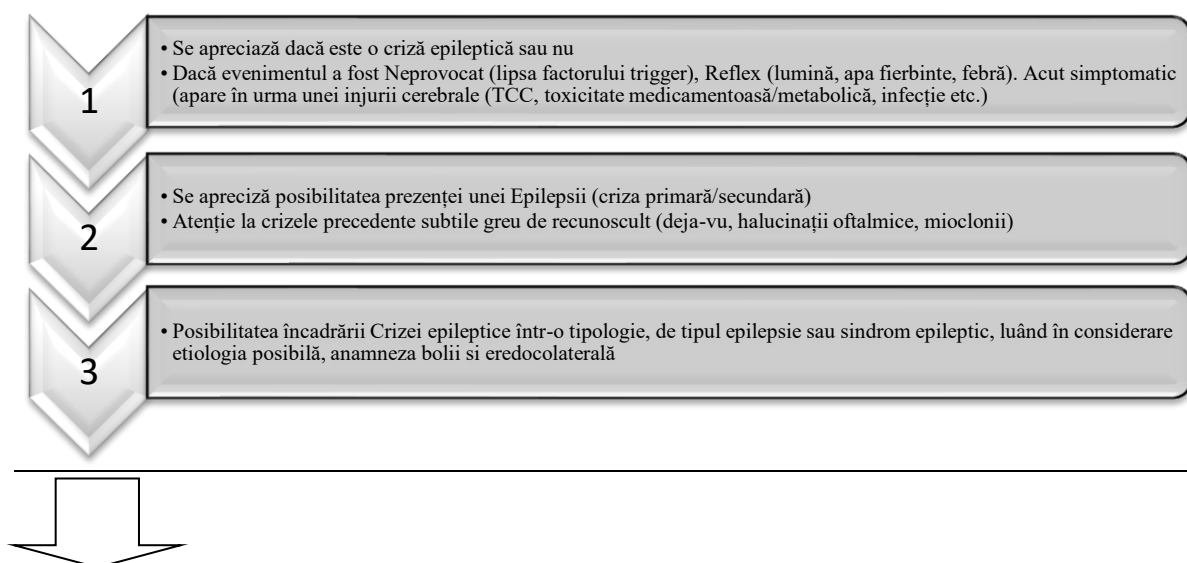
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)

Descriere	Motive	Pași
3.1. Diagnostic		
1. Spitalizarea copiilor cu suspexie sau diagnostic confirmat de SD	Elaborarea programelor terapeutic-diagnostic în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive ale SD	Standard/Obligatori: Spitalizarea în secțiile de pediatrie specializate, neuropediatrie și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare planificată (Caseta 11)

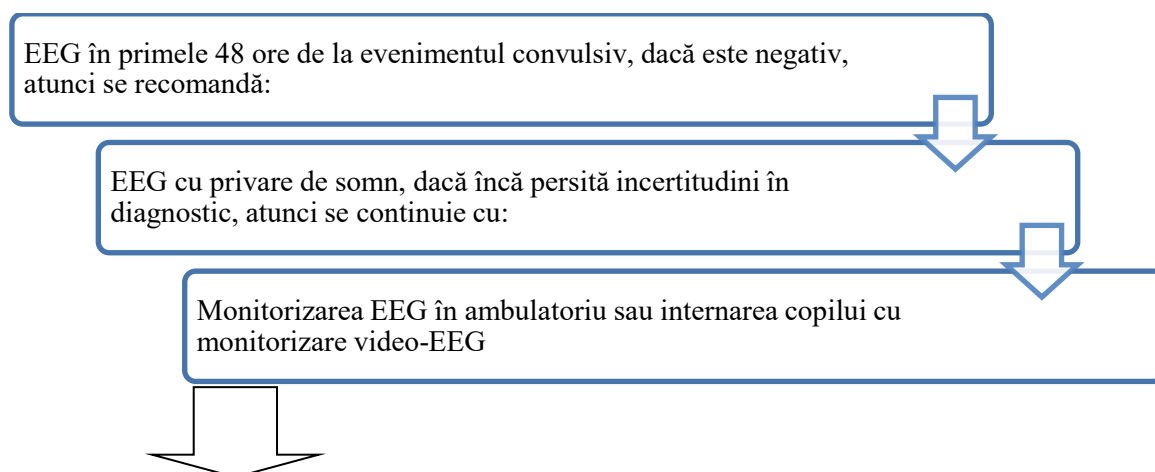
2. Stabilirea diagnosticului SD la copiii primar spitalizați și confirmarea acestui diagnostic la copiii suspecti	• Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului etiopatogenetic de la etapele precoce poate condiționa evoluția bolii și micșorează incidența complicațiilor grave • Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile din partea organelor sistemelor de organe	• Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil (Casetele 4, 5) • Colectarea anamnezei (Casete 4) • Examenul fizic (Casete 5) • Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: medic neurolog pediatru, genetician, etc. (Casete 4) • Stabilirea diagnosticului (Casetele 4, 5) • Efectuarea diagnosticului diferențial (Tabelul 3)
3.1. Tratamentul medicamentos	Scopul tratamentului este inițierea terapiei anticonvulsivante continuie pentru a diminua suferința cerebrală și a scădea rata sechelelor neurologice	Standard/Obligatoriu: Monitorizarea tratamentului indicat de către neurologul pediatru și alți specialiști: • Tratament anticonvulsivant: • Diazepamum i.m., i.v. sau i.r. apoi per os pe toată durata accesului convulsiv (Casete 16) • Tratament de susținere după stoparea convulsiilor, individual, în funcție de tipul de convulsii desfășurate și rezistența la MAE asociată. (Casete 12, Figura 1,2) • Terapia simptomatică (tratamentul anomaliilor de tonus, postură, cardiace, etc) • Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic
3.2. Tratamentul nemedicamentos	Tratamentul nemedicamentos cu Dieta ketogenă și psihoterapia și logopedia pentru controlul și ameliorarea dezvoltării cognitive, psihoverbale	Standard/Obligatoriu: • Regim de protecție (de preîntâmpinat traumatismele) • Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat • Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergic redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative , inițierea Dietei keto (Tabelul 4) • Terapie de recuperare individuală (Casetele 12, 13)
4. Externarea/Supravegherea	Recomandări privind gestionarea cazului și respectarea indicațiilor	Extrasul obligatoriu va conține: - Diagnosticul confirmat detaliat - Rezultatele investigațiilor efectuate - Recomandările pentru medicul de familie - Recomandările explicite pentru pacient privitor la alimentație, psihoterapie, kinetoterapie, logopedie etc.

C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ A CRIZEI CONVULSIVE LA UN SUGAR

C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic în cadrul unei crize convulsive:



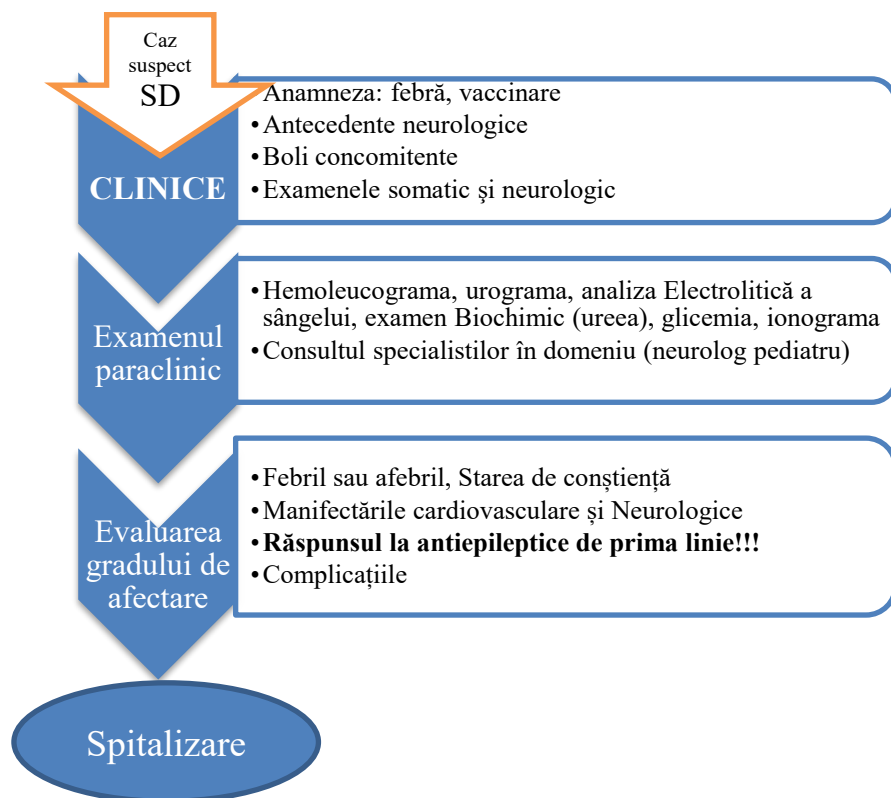
C.1.2. Algoritm de diagnostic EEG în conduita crizelor convulsive:



C.1.3. Acțiuni suportive:

- Atunci când există o suspiciune clinică de SD pacientul trebuie îndrumat spre neurologul pediatru pentru evaluare clinică și paraclinică specifică, pentru a fi confirmat sau infirmat diagnosticul clinic;
- Dacă suspiciunea persistă, se va recolta sânge și proba va fi trimisă la laboratorul de genetică pentru confirmarea sindromului;
- După confirmarea diagnosticului, familia pacientului este îndrumată spre medicul specialist genetician și neurolog pediatru, pentru a fi stabilită tactica de tratament.

C.1.4. Figura 1. Algoritm de conduită și diagnostic diferențial:



C.1.5. Criterii de diagnostic molecular genetic:

C.1.5.1. Criterii de diagnostic molecular genetic

Testarea genetică este indicată la toți pacienții care prezintă [21]:

- 2 sau mai multe crize prelungite până la vârsta de 1 an
- 1 criză prelungită și orice convulsii hemiclonice (constante, ritmice ale unei părți a corpului) până la vârsta de 1 an
- 2 accese convulsive de orice durată care par să afecteze diferite părți ale corpului
- Istoric de convulsii înainte de vârsta de 18 luni și debut precoce al convulsiilor și/sau absențe mioclonice

Efectuarea unei analize a profilului de gene pentru a confirma un diagnostic precum SD este recomandată în stadiul incipient al bolii. În unele surse ale literaturii de specialitate este sugerată solicitarea unui panou genetic al epilepsiei care să includă gena SCN1A la toți sugarii care se confruntă cu o criză prelungită înainte de vârsta de 1 an [16, 24]

C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificare:

Tablou clinic:

1. *Debut acut*
2. *Faza de agravare (febra, alți factori precipitanți)*
3. *Faza de stabilizare (tratament antiepileptic)*

După vârstă:

1. **Stadiul febril** sau stadiul diagnostic, faza inițială – în primul an de viață, caracterizat prin crize febrile prelungite, care evoluează spre SE; este perioada în care de obicei se stabilește diagnosticul. EEG și imagistica prin TC și/sau RMN cerebrală sunt normale

2. **Stadiul de agravare** (preferat denumirii de stadiu “catastrofic”) – între 1 și 5 ani – este o perioadă cu crize polimorfe, frecvente și episoade de SE febril, rezistente la MAE, regres cognitiv-comportamental; este stadiul în care apar și alte simptome și semne neurologice, precum: tulburări de mers și cognitiv-comportamentale (deficit de atenție, tulburări din spectrul autist). Traseul EEG este cu aspect normal sau prezintă o încetinire a activității de fond și modificări epileptiforme multifocale
3. **Stadiul de stabilizare** – după vârsta de 5 ani, crizele convulsive scad ca frecvență și intensitate și apar mai ales în somn; crizele mioclonice și absențele diminuează, sau pot chiar să dispară, crizele focale persistă sau diminuează. Agravarea epilepsiei și a tulburărilor cognitive pot să apară și după vârsta de 5 ani [28]

Tabelul I. Evoluția sindromului Dravet în cele trei stadii clinice cu caracteristicile clinice și cognitive pentru fiecare stadiu (Losito&Nabout, 2017)

Stadiu	Interval vârstă	Crize	Imagistica	Comorbidități
I	1-12 luni	Crize convulsive, în principal febrile, hemiclonice și de lungă durată	EEG și RMN cerebrală normale	Dezvoltare psihomotorie normală, dar cu tulburări vizuale precoce în unele cazuri
II	12/15luni-5 ani	Crize polimorfe, (mioclonice, absențe atipice, crize focale tonice, clonice sau tonico-clonice) rezistente la terapia anticonvulsivantă	Traseu EEG normal sau prezintă o încetinire a activității de fond și modificări epileptiforme multifocale	Tulburări de mers Încetinire a dezvoltării cognitive cu deficit de atenție, tulburări de comportament și tulburări din spectrul autist la unii pacienți
III	>5 ani	Crize persistente, refractare la tratament. Crizele nocturne sunt mai frecvente decât cele diurne	Traseu EEG cu descărcări generalizate de tip spike-and-wave și multifocale. EEG ictal variază în funcție de tipul de convulsii	Persistența sensibilității la febră Dizabilitate intelectuală definită, cu stagnare fără regres Deficit al funcțiilor executive Limbajul expresiv mai sever afectat decât cel comprehensiv; Persistă deteriorarea funcției vizuale, etc.

C.2.2. Criteriile de diagnostic:

Criteriile de diagnostic clinic includ cel puțin 4 din următoarele:

1. Dezvoltarea cognitivă și motorie normală sau aproape normală înainte de debutul crizelor convulsive
2. Două sau mai multe convulsii febrile sau afebrile înainte de vârsta de 1 ani
3. Istoricul crizelor convulsive include prezența convulsiilor tonico-clonice mioclonice, hemiclonice sau generalizate
4. Două sau mai multe crize convulsive cu o durată mai mare de 10 min
5. Eșecul terapiei medicamentoase antiepileptice de primă linie cu prezența crizelor convulsive continue după vârsta de 2 ani

Alte semne ale SD includ convulsii asociate cu prima febră cel mai frecvent febra postvaccinală (asocierea primei crize convulsive de regulă după prima febră post-vaccinare), băi fierbinți sau temperaturi calde; încetinirea dezvoltării, stagnarea sau regresia după primul an de viață; probleme de comportament și întârzierea vorbirii.

C.2.3. Etiologia SD

C.2.3.1. Factorii declanșatori

Caseta 1. Factorii declanșatori

1. Febra din cadrul infecțiilor virale suportate
2. Băile fierbinți
3. Efort fizic mare, suprasolicitare fizică
4. Febra postvaccinală
5. Lumini, culori aprinse ce determina fotosensibilitate
6. Emoții (bucurie sau supărare)

C.2.4. Screeningul SD

C.2.4.1. Screeningul SD (la necesitate)

Caseta 2. Screeningul prin diagnosticul prenatal (DP) al SD (la necesitate)

Diagnosticul prenatal este o formă de profilaxie a SD care la moment este în curs de implementare luând în vedere că etiologia SD este determinată de o mutație genetică (*Recomandat, Clasa de dovezi A*).

Caseta 3. Screening pentru diagnosticul neonatal al SD

Rămâne neinformativ pentru că manifestările clinice apar de obicei într-un plan somatic sănătos și stare de bine a copilului, chiar fără antecedente eredocolaterale agravate [16] (*Recomandat, Clasa de dovezi B*).

C.2.5. Conduita copilului cu SD (obligatoriu)

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 4. Repere în aprecierea anamnesticalui

- ✓ Debutul acut al acceselor convulsive pe fondal febril
- ✓ Simptomele bolii cu febră la care s-a asociat criza convulsivă (congestie nazală, rinoree, otalgie sau alte semne de IRVA)
- ✓ Debutul crizei convulsive
- ✓ Durata crizei convulsive
- ✓ Descrierea crizei convulsive (tip, localizare)
- ✓ Asocierea (sau nu) cu pierderea de conștiență
- ✓ Prezența/absența fenomenului de urinare spontană
- ✓ Durata perioadei postcritice
- ✓ Manifestările neurologice postcritice (copilul este mai „moale”, nereceptiv la joacă)

Evidențierea factorilor de risc pentru recurența crizei convulsive:

- vârstă mică de debut
- anamneza eredocolaterală agravată/neagravată
- durată scurtă a febrei înainte de prima criză convulsivă
- prezența factorului declanșator (febra, bai fierbinți etc.)
- crizele convulsive anterioare
- antecedentele de suferință pre- intra- și postnatală (hipoxie, traumatism obstetrical etc.)
- anamnesticalui este neagravată în marea majoritate a cazurilor, doar unele surse descriu transmiterea defectului genetic pe cale parentală, însă încă este nedemonstrat

C.2.5.2. Examen fizic

Caseta 5. Regulile examenului fizic

Starea fizică somatică aparent sănătos, fără modificări patologice, este recomandat:

1. Examen fizic complet
2. Examen neurologic:
 - ✓ Prezența sau absența semnelor de focar
 - ✓ Semne meningiene pozitive/negative (redoare occipitală, semn Kernig, semn Brudzinski, semn Lessaj)
 - ✓ Starea conștienței

Starea clinică din cadrul examinării neurologice a copilului cu SD relevă:

1. Copil mic (sub 1 an)
2. Neuro-psihic dezvoltat normal (prezența afectării SNC nu exclude diagnosticul)
3. Convulsii febrile complexe
4. Crize frecvente clonice focale
5. Crize convulsive prelungite, eventual SE
6. Crize prelungite care pot alterna pe diferite părți ale corpului (stânga/dreapta)
7. Crize convulsive apărute după prima febră postvaccinală
8. Vârsta de 3-5 ani - posibil sindrom ataxic, sindrom piramidal, tulburări de spectru autist
9. Copil mare – posibil tulburări ortopedice

Tipuri de crize din cadrul SD

În SD crizele sunt polimorfe:

1. **Accese generalizate cu debut motor, clonice (GCS) sau tonico-clonice (GTCS)**, frecvent cu debut focal și progresie bilaterală [12]; la vârstele mici domină crizele clonice unilaterale cu risc de SE; la vârstele mari, crizele sunt de durată mai scurtă, cu semiologie motorie unilaterală (clonică sau tonico-clonică), asociate cu modificări de tonus muscular pe hemicorp contralateral și adesea cu hemipareză post-ictală tranzitorie. Crizele clonice unilaterale apar frecvent pe același hemicorp sau alternează de la un hemicorp la altul – aspect cheie pentru diagnostic.
2. **Crize mioclonice** – apar după vârsta de 1 an, până la vârsta de 5 ani (vârsta medie 1,5 ani), sunt bilaterale, uneori subtile, favorizate de stimularea luminoasă intermitentă (variația în intensitate a luminii, închiderea ochilor); se pot asocia cu o fază atonă “head nodding”; pot să apară izolate sau grupate în bufe-uri scurte de 1-3 sec.; la unii copii apar brusc, precedând (cu minute sau ore) un acces convulsiv generalizat [16]; rareori poate să apară SE mioclonic cu durată de mai mult de 24 de ore.
3. **Absențe atipice și status convulsiv** – debutează la vârsta de 4 luni până la 6 ani asociate crizelor mioclonice; debutul poate fi și mai târziu, în copilărie, până la vârsta de 12 ani; crizele au durată de 3-10 sec. și sunt caracterizate prin alterarea conștienței; sunt izolate sau asociate cu mioclonii; SE este o manifestare caracteristică și apare la 30-40% dintre pacienți, poate dura mai multe ore, chiar zile.
4. **Crize focale sau crize focale cu propagare bilaterală** – apar într-un procent de până la 78.6% dintre pacienții cu SD; debutul este între 4 luni și 4 ani; crizele au debut motor (tonice versive sau focale clonice limitate la un membru sau o parte a feței, automatisme, mioclonii palpebrale sau mioclonii ale membrelor) sau o semiologie mai complexă, incluzând simptome vegetative (paloare, cianoză, tulburări respiratorii, hipersalivație, transpirații excesive) [13, 14].
5. **Crize tonice** – nu sunt caracteristice pentru SD dar pot să apară, sunt asemănătoare crizelor tonice din sindromul Lennox-Gastaut, uneori pot asocia și mioclonii. De obicei sunt sporadice.

Scor clinic evaluat de medical neurolog pediatru:

- ✓ Debut – la vârsta ≤ 7 luni
- ✓ Număr total de crize – ≥ 5
- ✓ Hemiconvulsii – 3
- ✓ Crize focale – 1
- ✓ Crize mioclonice – 1

- ✓ Crize prelungite – 3
- ✓ Crize induse de apă caldă – 2

Interpretare scor:

1. Dacă se obține un scor clinic cu risc de ≥ 6 puncte, trebuie luată în considerare testarea genetică;
2. Dacă scorul de risc global calculat este ≥ 7 sunt evidențe semnificative pentru diagnosticul de SD.

C.2.5.3. Investigații paraclinice de laborator, instrumentale și molecular-genetice

C.2.5.3.1. Examinări paraclinice de laborator

Caseta 6. Investigațiile paraclinice

1. Investigații obligatorii:

- Analiza generală a sângelui
- Analiza generală a urinei
- Analiza biochimică a sângelui: creatinina, ureea, Alat, Asat, bilirubina și fracțiile sale
- Glicemia a jeune
- Testarea molecular genetică*

2. Investigații recomandabile (la indicații speciale):

- Puncția lombară și examinarea LCR (la prezența semnelor meningiene pozitive)
- Infecții congenitale (complexul TORCH – toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirusul, virusul herpes simplex, lues)
- 3. Screening-ul toxicologic (în special, la suspecția intoxicației cu Pb sau cu unele medicamente (antidepresive triciclice, Chlorpromazinum, Atropini sulfas, Acidum acetylsalicylicum, Acidum Valproicum – administrate în doze mari)
- 4. Consultațiile specialiștilor din alte domenii (medic pediatru, genetician, medic oftalmolog, neurochirurg, infecționist, medic nefrolog, medic endocrinolog, traumatolog-ortoped etc.)

**N.B. Testarea genetică este totuși Standardul de Aur și unica metodă sigură în indentificarea mutațiilor la nivelul genei SCN1A pentru confirmarea diagnosticului clinic!*

C.2.5.3.2. Investigații instrumentale

Caseta 7. Investigațiile instrumentale

1. EEG inițial poate fi neinformativ
2. NSG (la necesitate), CT/RMN în caz de: schimbări la examenul neurologic, persistență a CF în pofida tratamentului anticonvulsiv, CF complexe, CF simple recidivante (>2) (*Recomandat, Clasa de dovezi A*).
3. Oftalmoscopia
4. Examenul ecografic al organelor interne (la pacienții cu boli concomitente)

C.2.5.3.3. Examinări molecular genetice

Caseta 8. Diagnosticul molecular-genetic

Diagnosticul molecular- genetic este unica metodă de diagnostic care confirmă DS. Pacient suspectat pentru SD este testat genetic prin determinarea mutației în gena responsabilă de **canalul neuronal de sodiu, SCN1A** (*Recomandat, Clasa de dovezi A*).

Pentru a fi efectuată analiza este necesar recoltarea de sânge periferic iar metodologia utilizată este prin secvențierea ADN-ului prin scanarea mutațiilor într-o singură direcție confirmată în direcția opusă și din nou, într-un test separat specific exonului. Toți primerii sunt verificați, alinierea SNP și BLAST.

Este utilizat un kit MLPA conceput special pentru a detecta delețiile și dublările în gena SCN1A. Controlul de deleție al exonului 21 identificat între 10 probe de control normale, testul este repetat pentru a valida rezultatele [29] (*Recomandat, Clasa de dovezi A*).

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al SD:

Nozologia	Debut	Simptome	Etiologie	Prognostic	Tratament
EP genetică cu convulsii febrile plus (GEFS+)	6 luni – 6 ani	Accese convulsive febrile/afebrile Crizele clonice recurente, prelungite, focale (hemiclonice) sugerează SD	Genetică	EP autolimitantă	Benzodiazepine
LGS	După 1 an	Crize tonice proeminente la debut, asociate cu un fundal lent pe EEG cu undă lentă proeminentă, predominantă frontal (<2,5 Hz) și activitate paroxistică rapidă în somn	Polietiolologică	Sever	Politerapie
Encefalopatia mioclonică în afecțiuni non-progresive	Primele luni de viață – 4/5 ani	SE mioclonic. EEG: Descărcări epileptiforme interictale suprapuse, predominant în regiunile frontale, de amplitudine variată între 2-3 și 4-6 Hz	Genetică	Favorabil (posibil sechele cognitive/ de comportament)	Acidum valproicum Benzodiazepine Levetiracetamum
EP sugarului cu crize focale migratorii	2 - 6 luni	Accese focale motorii, cu diversă topografie, continui, rapid stagnare severă în dezvoltare. EEG interictal: activitate theta cu modificare a localizării	Mutații genice: KCNT1 TBC1D24 SCN8A SLC12A5 SCN2A SCN1A	Mortalitate ridicată	Rezistență la MAE
Sindromul hemiconvulsii hemiplegie și EP (HHE)	Până la 2 ani	SE convulsiv unilateral în context febril	Necunoscut	Sechele motorii	Rezistență la MAE
EP mioclonică a sugarului	(4 luni- 3 ani)	Accese sporadice, grupate Mioclonii de somn și în veghe EEG: descărcări generalizate 3-4 Hz	Necunoscut	Favorabil	Acidum valproicum Benzodiazepine Levetiracetamum
Mutație X-linkată protocadherină 19	6-36 luni	La fete cu tablou clinic similar SD. EEG: rar fotosensibilitate	Mutație PCDH19 X-linkată	Rezervat	Rezistență la MAE Stiripentolum* Clobazamum* Ganaxololum* Dieta ketogenă
EED-SCN1A [27]	foarte precoce (<3 luni)	Întârziere premergătoare a dezvoltării și tulburare proeminentă de mișcare	Uneori Thr226Met169	Rezervat	Uneori răspund la agenții de blocare a canalelor de sodiu
EP focală structurală	Primul an de viață	Poate începe cu convulsii focale prelungite declanșate	Leziune cerebrală (RMN)	Rezervat, corelează	Politerapie

		de febră, crizele recurente afectează aceeași parte a corpului	cerebrală) cu modificări	cu anomalia structurală	
Boală mitocondrială		Mai multe tipuri de convulsii în primul an de viață. Disfuncția altor organe, lactatul crescut	Anomalii caracteristice (RMN cerebrală)	Rezervat	Simptomatic
Stare nonepileptică: - Infecție intracraniană	Orice copil de vârstă mică	Se exclude meningita sau encefalita, în prezența unei convulsii febrile prelungite	Infecțioasă Puncție lombară RMN cerebrală	Variabil	Simptomatic

C.2.5.5. Prognosticul

Caseta 9. Prognosticul copilului cu SD

- Nefavorabil în majoritatea cazurilor. Toți pacienții au convulsii rezistente la ADEs, care tind să persiste toată viața.
- Convulsiile mioclonice sunt foarte rezistente la terapie iar o perioadă mai lungă de recurență a acestora este asociată cu afectarea mai severă neuropsihomotorie.
- **Retardul mental** este constant alături de alte simptome neurologice, precum **ataxia și spasticitatea**. Convulsiile sunt de lungă durată, SE și recurența mare a episoadelor, mai ales în primii ani de viață, deteriorează funcțiile creierului contribuind la apariția și accentuarea problemelor neurologice ale acestor pacienți.
- **Mortalitatea în SD** este înaltă, de aproximativ 15% până la vârsta de 20 de ani [7,4]. Moartea subită este prezentă frecvent la pacienții cu SD. Studiile pe șoriceii cu SD au arătat că fenomenul morții subite este în relație cu exacerbarea activității parasimpatice care apare după o criză convulsivă generalizată, cu bradicardie importantă care poate fi letală și, uneori, cu disfuncție electrică ventriculară. Această anomalie a fost observată la șoriceii cu mutații specifice ale genei SCN1A, direcționate să afecteze creierul, dar nu și la mutații în gena SCN1A direcționate să afecteze doar cordul. S-a emis ipoteza că apariția morții subite în SD se datorează unei disfuncții cardiace secundare disfuncției vegetative după un acces convulsiv prelungit sau SE [24]. Cheah și colaboratorii (2013) au propus un mecanism pentru mortalitatea crescută în SD, un declin natural al expresiei canalului Nav1.3 dar fără o creștere a expresiei canalului Nav1.1, care duce la dezinhibiția circuitelor neuronale și epilepsie rezistentă secundară, cu risc crescut de moarte prematură [25].

C.2.5.6. Îngrijiri medicale pre-spitalizare

Caseta 10. Îngrijiri medicale specifice pre-spitalizare

- Tratamentul antiepileptic de bază continuu
- Tratament simptomatic la necesitate

C.2.5.7. Criteriile de spitalizare

Caseta 11. Criteriile de spitalizare

- **Indicații pentru spitalizare planificată**
 - Pentru examinări, dacă nu sunt condiții optime la locul de trai
- **Indicații pentru spitalizare de urgență:**
 - Crize convulsive complexe, recurente, cu un grad sever de afectare neurologică
 - SE refractar medicamentos
 - Complicațiile SE prelungit
 - Infecții respiratorii acute/cronice (asociindu-se frecvent)
 - Afectarea stării de conștiență
 - Prezența semnelor de edem cerebral, deshidratare etc.

C.2.5.8. Tratamentul SD:

Caseta 12. Tratament

Tratamente comune utilizate pe termen lung:

Caracteristicile clinice și evoluția SD variază foarte mult în funcție de caz, deci nu au fost stabilite protocoale de intervenție generală, deși există mai multe măsuri care pot fi de ajutor.

Obiectivul principal al tratamentului este reducerea frecvenței acceselor convulsive!

Și include:

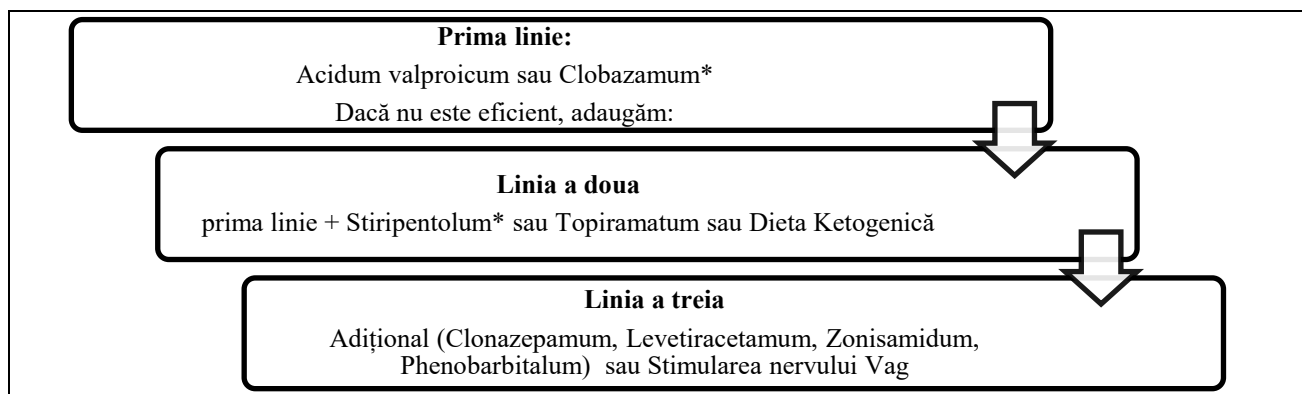
- Tratamentul MAE complex pe termen lung (*Recomandat, Clasa de dovezi A*);
- Tratament simptomatic în asocierea comorbidităților sau alte sechele – se utilizează Protocoalele Clinice Naționale privitor la problema existentă (*Recomandat, Clasa de dovezi A*);
- Psihoterapia cu copilul și părinții acestuia (*Recomandat, Clasa de dovezi A*);
- Dietoterapia (Dieta Ketogenică) (*Recomandat, Clasa de dovezi A*);
- Ocupații logopedice (*Recomandat, Clasa de dovezi A*);
- Tratament chirurgical la necesitate (complicații ortopedice etc) (*Recomandat, Clasa de dovezi A*).

Tratamentul medicamentos recomandat în cazul SD este de regulă este complex și include obligator MAE pe termen îndelungat și este asociată medicația sindromală individual după caz ținându-se cont de posibila polipragmazie.

1. Medicația anticonvulsivantă	Terapia Anticonvulsivantă va fi selectată în funcție de tipul de crize convulsive prezente la pacientul cu SD. Tratamentul va fi individualizat la fiecare pacient: ✓ Acidum valproicum 300 mg, 20-30 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive generalizate) ✓ Topiramatum 25 mg, 0,5-9 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive farmacorezistente) ✓ Levetiracetamum 250 mg; 500 mg, 40 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele focale) Schema MAE în SD- vezi caseta 13.
2. Medicația miorelaxantă	Preparatele mai frecvent utilizate în tratamentul SD pentru reducerea spasticității sunt (în cure repetate): ✓ Tolperisonum 150 mg 2-3 ori/zi, <i>per os</i> – 1 lună ✓ Baclofenum 10-25 mg 2-3 ori/zi, <i>per os</i> – 1 lună
3. Medicația neurometabolică	Preparate pentru ameliorarea metabolismului cerebral: ✓ Magnesii lactas + Pyridoxinum, 100 mg/10 mg, 10 fiole; Copii cu vârsta peste 1 an (cu greutate corporală peste 10 kg): 1 - 4 fiole Magnesii lactas + Pyridoxinum pe zi, fracționate în 2 - 3 prize administrate în timpul meselor ✓ Complexul vitaminelor B (B1, B2, B5, B6, B12) și Magneziu- Magnilon 100 <i>Copii cu vârsta:</i> – 1-3 ani câte 2,5 ml sirop de 2 ori pe zi – 4-6 ani câte 4 ml sirop de 2 ori pe zi – 7-17 ani câte 6 ml sirop de 2 ori pe zi
4. Nutritive tisulare	✓ Vitamine de grupa B (Benevion BF, Multitabs, Neurobex, Neurovit); ½ -1 2 pastile de 2 ori/24h, <i>per os</i> – 1 lună ✓ Cyanocobalaminum sol. 0,05%/1 ml, câte 200-500 mcg/zi, nr.10 i.m. (la copiii cu sindroame hipotone) ✓ Tocopherolum 100 mg, 20-100 mg/24h, i.m. sau <i>per os</i>, dozele conform vârstei

Tratament medicamentos (descrise în literatura de specialitate): tipuri și descriere

Caseta 13. Tratament medicamentos /terapii utilizate la nivel internațional în tratamentul SD (Recomandat, Clasa de dovezi A):

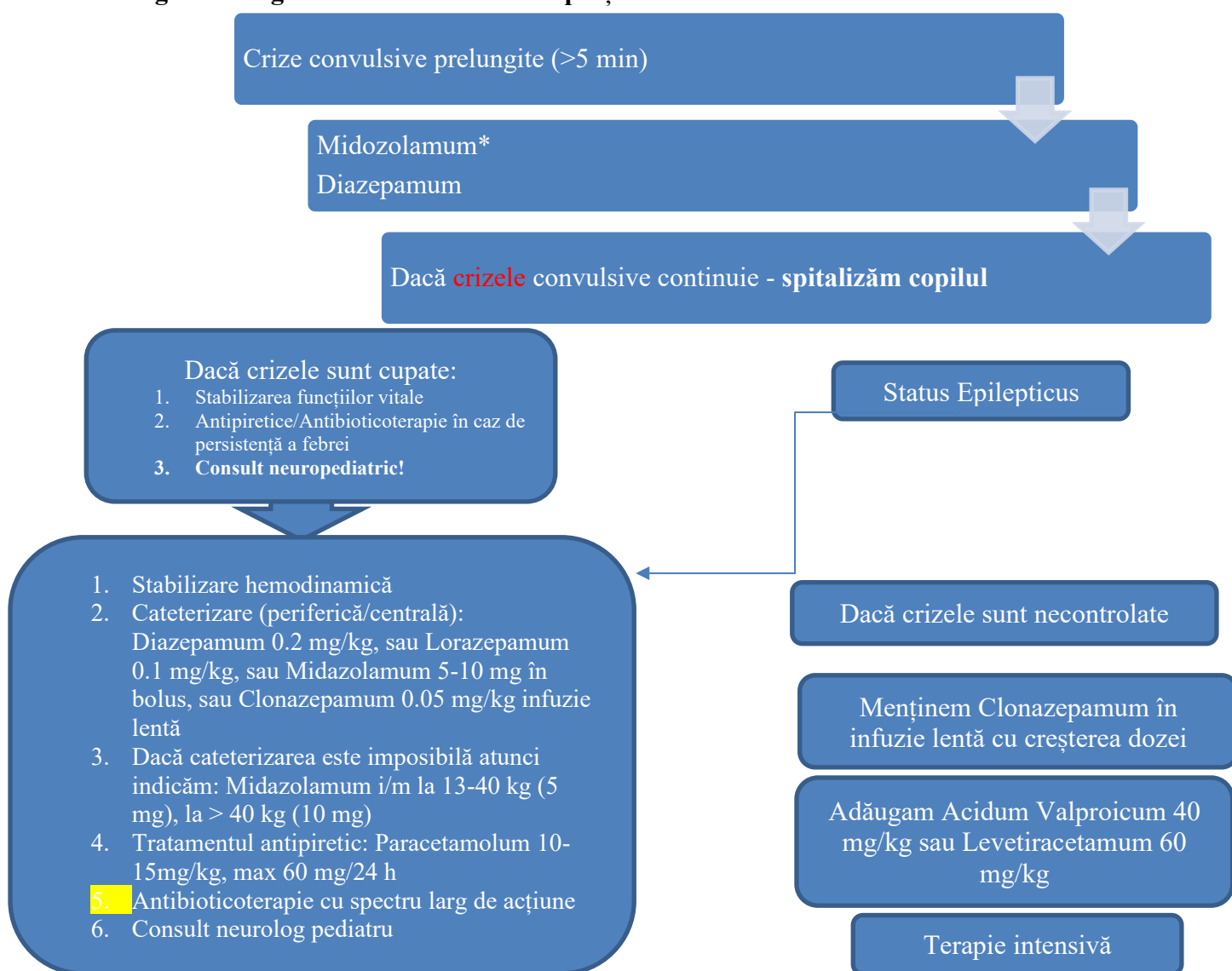


E.C.Wirrell et al./Pediatric Neurology 68 (2017)18-34

* Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor dar conform nomenclaturii internaționale sunt medicamente cu eficiență în SD.

N.B. Lamotriginum, Carbamazepinum, Lacosamidum, Phenytoinum, Oxcarbazepinum*, Rufinamidum*, Fosphenytoinum* sunt **Contraindicate!!!**

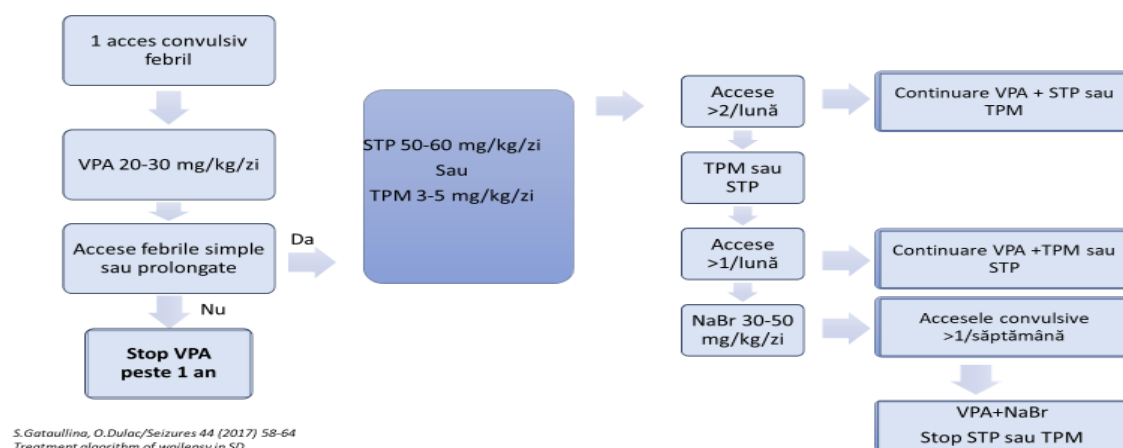
Figura 2. Algoritm de conduită în suspecția sindromului Dravet:



Sursa: Ch. Dravet and R.Guerrini (2011) Dravet Syndrome. John Libbey Eurotext

N.B.* Antibioticoterapia cu spectru larg include gamele de bacterii G-/G+, unele prezintă acțiune și asupra paraziților intracelulari- rickettsia, chlamydia și micoplasma. Acestea includ grupele Cefalosporinelor de generația a-III-a, Tetraciline, Cloramfenicol, Aminoglicozide, Macrolide și Rifampicinum.

Figura 2. Algoritm de tratament în Sindromul Dravet



MAE în SD bazată pe asocierea *Stiripentolum** ca o terapie suplimentară la terapia duală standard cu *Acidum Valproicum* (Depakin Chrono) și *Clobazamum** a arătat o rată de răspuns de până la 66,7% în studii recente cu o reducere marcată a duratei și frecvenței crizelor. *Stiripentolum** a fost bine tolerat [6, 14]. Studii recente sugerează că și *Topiramatum* induce un efect benefic în tratamentul SD [14]. *Dieta ketogenă* a determinat o reducere a crizelor convulsive cu aproximativ 50%. Un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei *Fluoxetinum 20 mg*, este descris în unele studii ca ar reduce marcat rata crizelor convulsive la un pacient de vârstă mare cu SD [9], mecanismul de acțiune ar fi similar cu utilizarea *Fenfluraminum* prin creșterea nivelului de serotonină din creier. *Cannabidiolum** în studiile controlate concentrându-se pe efectul lor țintă în populația cu SD au determinat o eficiență de $\geq 50\%$. Reieșind din criteriile studiate ce au sugerat determinarea nivelului siguranței și eficienței pe termen lung în tratamentul SD, s-a constatat că, terapia anticonvulsivantă cu *Cannabidiolum** este ușor inferioară. *Soticlestatum**, *Fenfluraminum** și *Stiripentolum** au o diferență mică în eficacitate, dar *Soticlestatum** și *Fenfluraminum* sunt mai sigure. Rezultatul cercetării denotă că, *Soticlestatum** este probabil cel mai benefic medicament adjuvant anticonvulsiv, urmat de *Fenfluraminum* sau *Fluoxetinum*. Necâtând că SD este unul dintre cele mai studiate sindroame epileptice, cercetările privitor la tactica de tratament continuă inclusiv și posibilitatea aplicării unor noi terapii genice care sunt în curs de cercetare.

Notă: * Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor însă conform nomenclaturii internaționale sunt eficiente în tratamentul SD.

C.2.5.9. Complicațiile SD

Caseta 14. Complicațiile sau Condiții asociate SD

Spectrul autismului și tulburările comunicării:

Multe studii din literatură demonstrează la pacienții afectați de SD:

- întârzierea neurodezvoltării
- regresia psihomotorie
- dificultățile comportamentale
- problemele limbajului și ale comunicării
- caracteristicile autiste și
- anomaliiile integrării senzoriale

Cardiovascular:

Au fost descrise diferite anomalii cardiovasculare la pacienții cu SD și familiile lor (aceste anomalii asociate se pot rezolva spontan în primul an de viață), incluzând:

- interval Q-T prelungit
- tahicardie sau bradicardie

- atrezia tricuspidă
- valvă aortică bicuspidă
- defect atrial septal
- stenoza pulmonară

Stomatologic:

Acești pacienți pot prezenta:

- malocluzie (13%)
- erupție dentară tardivă (20%)
- bruxism (20%)
- dinți malformați și infecții orale

Disautonomia: Afectarea sistemului autonom este observată adesea la copiii cu SD, de exemplu:

- dilatarea pupilară
- episoade de eritem
- dificultățile golirii stomacului
- reglarea temperaturii corpului și transpirația

Coordonarea, creșterea și nutriția:

Este foarte întâlnită constipația la acești copii, dificultățile alimentației și condiții ortopedice, precum deformările plantei în pes valgus/pes planus. Prezintă de asemenea:

- hipotonie
- hipertonie
- laxitatea articulațiilor
- ataxie

Infecțiile și tulburările imunologice:

- infecțiile tractului respirator sunt frecvent raportate
- gastrita și infecțiile tractului urinar sunt de asemenea o problemă
- 13% dintre pacienți au probleme imunologice

Tulburările somnului sunt observate adesea la acești pacienți, incluzând:

- insomnia (20%)
- trezirile premature (28%)
- convulsiile nocturne (50%)
- apneea în somn (52%)

C.2.5.10. Evoluția SD

Caseta 15. Evoluția bolii

Evoluția:

- Persoanele cu SD au un risc crescut de SUDEP, și se confruntă și cu alte condiții morbide care trebuie, de asemenea, tratate și monitorizate multidisciplinar cu atenție
- Copiii cu SD se confruntă cu o evoluție severă a bolii, care afectează calitatea vieții

C.2.5.11. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea

- Gestionarea crizelor epileptice
- Susținerea funcției motorii și pentru a ajuta la încetinirea sau prevenirea complicațiilor suplimentare
- Gestionarea alimentației și nutriției
- Susținerea alimentației atunci când copilul nu mai poate înghiți, se înecă și nu mai poate asimila nutrienți
- Prevenirea și managementul urgențelor copilului
- Tratamentul este de susținere

!!! Este important de luat în considerare:

- **debutul bolii** (SD este un sindrom epileptic (SE) sever cu debut în copilărie (o criză convulsivă care apare în intervalul de la 1 la 18 luni, majoritatea cazurilor – între 4 și 8 luni la un copil anterior sănătos). Debut clasic: convulsii induse de febră, prelungite și generalizate sau hemiclonice. Caracterul alternant al convulsiilor unilaterale ajută la diferențierea DS de epilepsia focală.
- **evoluția bolii** (Dezvoltă encefalopatie de dezvoltare și epileptică)
- **examinările evolutive** (EEG și imagistice prin RMN). Studiile electroencefalografice și RMN incipiente, de obicei, nu evidențiază patologia. **Examinările genetice țintite – sunt importante.**
- **tratamentul specific** (convulsiile farmacorezistente de mai multe tipuri, inclusiv absențe focale, atipice, mioclonice și atone, pentru a aborda corect diagnosticul, tratamentul și prognosticul).
- **prognosticul** pentru neurodezvoltare și complicații (inclusiv decesul).
- **supravegherea copilului** cu Sindrom Dravet și consilierea psihologică a familiei.

C.2.5.12. Reabilitarea pacienților

Caseta 17. Reabilitarea

- Supravegherea complexă și atentă a copilului
- Dezvoltarea unui plan nutrițional personalizat cu un nutriționist profesionist
- Pregătirea membrilor familiei pentru eventualele urgențe medicale, pentru a ști cum să acționeze ferm, prompt în interesul copilului
- Tratamentele de susținere au ca scop creșterea calității vieții prin scăderea frecvenței crizelor convulsive și evitarea complicațiilor (într-o echipă medicală multidisciplinară)

C.2.5.13. Îngrijiri paliative

Caseta 18. Îngrijiri paliative

Îngrijirea optimă a unui pacient cu SD este **dificilă și implică colaborare stringentă medic specialist/părinte** pentru reușite în ceea ce privește scopul terapeutic și tratament complex multidisciplinar

C.3. Managementul interdisciplinar

Caseta 19. MANAGEMENTUL ADJUVANT

Pentru pacienții ambulatori și nonambulatori, terapiile suplimentare recomandate sunt:

- Antibioticoterapia (în conformitate cu patologiiile acute asociate și PCN utilizat cu privire la indicațiile și modul lor de administrare) la necesitate consultul medicului specialist
- Suportul nutrițional adecvat cu calcularea necesarului energetic/vârstă
- Asistență psihologică (părinte/copil) și logopedică
- Tratamentul simptomatic al complicațiilor/sechelelor asociate la necesitate, la indicația medicului specialist

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMUP (Serviciu de asistență medicală urgentă prespitalicească)	Personal: • Medic de urgență • Asistenți medicali/felceri de urgență
	Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf portabil • glucometru • set pentru intubare (echipă) • oxigen
	• Medicamente: • Diazepamum 0.2 mg/kg • Lorazepamum 0.1 mg/kg • Midazolamum 5-10 mg în bolus • Clonazepamum 0.05 mg/kg infuzie lentă • Paracetamolum 10-15mg/kg, max 60 mg/24 h • Acidum Valproicum 40 mg/kg • Levetiracetamum 60 mg/kg
D.2. Prestatori de servicii la nivel de asistență medicală primară	Personal: • medicul de familie • asistent medical/asistenta medicală de familie
	Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • pulsoximetru • taliometru • panglica-centimetru • cântar • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea sumarului general de sânge și urină, examen biochimic al sângelui
	• Medicamente de urgență conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010. ➤ Medicație Anticonvulsivă de urgență –Diazepamum i.r. - 0,5 mg/kg (maxim 5 mg până la vârsta de 3 ani, maxim 10 mg la vârsta > 3 ani), la necesitate doza se repetă. Se utilizează în timpul crizei, maxim la 48 ore după. • Medicamente pentru prescriere: ➤ Tratament antiepileptic de susținere – Phenobarbitalum 5-10 mg/kg/24h; Acidum valproicum (Depakin chrono) 30 mg/kg/24h; ➤ Terapia simptomatică a SD și a patologiilor asociate la necesitate – în conformitate cu Protocoalele Clinice Naționale privitor la problema existentă.

D.3. Prestatori de servicii la nivel de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: • Medic pediatru • medic neurolog pediatru • medic neurolog • medic genetician • kinetoterapeut • psihoterapeut • logoped • asistent medical/asistentă medicală Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • ecocardiograf • audiometru • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet radiologic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea sumarului general de sânge și urină, examen biochimic al sângelui • laborator molecular-genetic cu utilajul și reactivile pentru examinarea genei <i>SMN1A</i> • cabinet de recuperare medicală • cabinet de psihoterapie • cabinet de logopedie Medicamente pentru prescriere: ✓ Antiepileptice – Terapia Anticonvulsivantă va fi selectată în funcție de tipul de crize convulsive prezente la pacientul cu SD. Tratamentul va fi individualizat la fiecare pacient: ✓ Acidum valproicum (Depakin chrono)* 300 mg, 20-30 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive generalizate) ✓ Topiramatum 25 mg, 0,5-9 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive farmacorezistente) ✓ Levetiracetamum 250 mg; 500 mg, 40 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele focale) N.B. Lamotriginum, Carbamazepinum, Lacosamidum, Phenytoinum, Oxcarbazepinum*, Rufinamidum*, Fosphenytoinum* sunt Contraindicate!!!
D.4. Prestatori de servicii la nivel de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)	Personal: • medic pediatru • medic neurolog pediatru • medic neurolog • medic genetician • kinetoterapeut • psihoterapeut • logoped • medic pneumolog (la necesitate) • medic ortoped (la necesitate) • medic chirurg (la necesitate) • asistent medical/asistentă medicală Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop

	• ciocânel medical • aparat EEG • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • ecocardiograf • audiometru • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet radiologic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea sumarului general de sânge și urină, examen biochimic al sângelui • laborator molecular-genetic cu utilizul și reactivele pentru examinarea genei <i>SMN1A</i> • cabinet de recuperare medicală • cabinet de psihoterapie • cabinet de logopedie Medicamente: ✓ Antiepileptice – <i>Terapia Anticonvulsivantă</i> va fi selectată în funcție de tipul de crize convulsive prezente la pacientul cu SD. Tratamentul va fi individualizat la fiecare pacient: ✓ Phenobarbitalum 0,015, 3-5 mg/kg/24h, <i>per os</i> ✓ Acidum valproicum (Depakin chrono)* 300 mg, 20-30 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive generalizate) ✓ Topiramatum 25 mg, 0,5-9 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele convulsive farmacorezistente) ✓ Levetiracetamum 250 mg; 500 mg, 40 mg/kg/24h, <i>per os</i> (în accesele focale) N.B. Lamotriginum, Carbamazepinum, Lacosamidum, Phenytoinum, Oxcarbazepinum*, Rufinamidum*, Fosphenytoinum* sunt Contraindicate!!!
--	---

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primele 3-6 luni de viața diagnosticul de SD	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele luni de la debutul bolii (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mari, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele luni de viața pe parcursul ultimului an	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu SD	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mari care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	Sporirea calității tratamentului la pacienții cu SD	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mult, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	Sporirea numărului de pacienți cu SD supravegheați conform recomandărilor din PCN	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mult care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN	Numărul pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mult, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, care sunt supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an
6.	Sporirea numărului de pacienți cu SD, cu minimalizarea complicațiilor severe și menținerea activității zilnice	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 luni și mai mult la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică pe parcursul ultimului an	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SD în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Anexa 1. Ghidul părintelui și copilului cu Sindrom Dravet

Sindromul Dravet

Ce este Sindromul Dravet

Sindromul Dravet (SD), denumit anterior Epilepsie Mioclonică Infantilă Severă (EMIS), este o formă rară și foarte gravă de epilepsie. Convulsiile apar în primul an de viață la copilul dezvoltat normal, somatic sănătos. Primele crize convulsive sunt de cele mai multe ori de lungă durată (status epilepticus) și în cel de-al doilea an apar și alte tipuri de crize. Toate tipurile de crize sunt deosebit de rezistente la medicație, iar prognosticul pentru SD este descurajator.

În 1978, un neurolog pediatru francez, Charlotte Dravet, a descris pentru prima dată un grup de copii cu un model special de crize, care nu puteau fi controlate de medicație. Cel mai important aspect al acestui sindrom epileptic este că, până la declanșarea crizelor, copiii au o dezvoltare complet normală, dar, pe măsură ce avansează în vârstă, dezvoltarea lor poate încetini și chiar își pot pierde abilitățile pe care le-au dobândit.

Evoluția diferă pentru fiecare copil, dar aproape toți manifestă convulsii în primul an de viață. De obicei, acest lucru se întâmplă în cadrul unui episod febril. Convulsiile febrile scurte sunt comune în copilărie, afectând aproximativ 4% din copii. Primele crize din SD sunt însă de multe ori convulsii febrile prelungite și se manifestă la nivelul tuturor celor patru membre (clonice generalizate) sau pe o parte a corpului (hemiclonice).

Pot apărea și alte efecte, cum ar fi instabilitate la mers (ataxie), probleme de comportament, de alimentație. Electroencefalogramele copiilor cu SD pot fi normale în primele luni de la debutul bolii, dar cu timpul vor arăta o varietate de schimbări specifice. De asemenea, examenul RMN al creierului este normal la debut, la fel și testele standard de sânge.

Cauze

SD este determinat de o mutație a genei SCN1A. Deși este o mutație genetică, doar rareori este moștenită de la un părinte. Cel mai frecvent, aceasta este o mutație nouă, care are loc la scurt timp după concepție. Această descoperire permite diagnosticarea genetică înainte ca sindromul să evolueze.

Prin urmare, progresele în genetică pot oferi familiilor speranță pentru controlul convulsiilor mai devreme și mai bine, cu posibilitatea de a reduce sau de a preveni problemele de învățare și de invaliditate.

DIAGNOSTICUL SD presupune diagnosticarea clinică după manifestările clinice, anamneza.

Iar testarea genetică pentru indentificarea mutațiilor la nivelul genei SCN1A, rămâne a fi standardul de aur.

Tratamentul Sindromului Dravet

Bolnavii cu SD sunt dependenți de antiepileptice, de cele mai multe ori o combinație de mai multe medicamente. Cu toate acestea, mulți dintre ei nu reușesc să ajungă la un control total al crizelor. Există și tratamente care pot crește durata și frecvența anumitor tipuri de convulsii. După primii patru ani de viață, frecvența crizelor se poate reduce, dar bolnavii rămân cu risc de convulsii pentru tot restul vieții lor.

În ultimii ani, au fost înregistrate două progrese majore cu privire la SD. Acestea se referă la tratament și la înțelegerea cauzei bolii. Există tot mai multe dovezi că anumite medicamente și combinații de medicamente sunt mai bune pentru controlul convulsiilor în acest sindrom. Un medicament numit Stiripentolom*, rar utilizat pentru alte tipuri de epilepsie, are licență europeană pentru SD. Când crizele sunt ținute sub control, copilul este mai în măsură să învețe și să facă progrese în dezvoltare. Prin urmare, obiectivul ar trebui să fie diagnosticarea cât mai timpurie.

Unele familii cu copii cu SD au înregistrat rezultate foarte bune în privința controlului crizelor ținând anumite diete alimentare. Cea mai cunoscută dintre acestea este dieta ketogenică, folosită în epilepsie încă din anii 1920-1930. Aceasta se bazează pe un consum extrem de redus de carbohidrați și un aport crescut de lipide. Mecanismul prin care acest raport modificat reușește să aibă efecte asupra convulsiilor nu este încă cunoscut.

Prognostic

Persoanele cu SD au un risc crescut de SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy – moarte subită în epilepsie), și se confruntă și cu alte condiții morbide care trebuie, de asemenea, tratate cu atenție. Copiii cu SD nu vor depăși această condiție, care le afectează toate aspectele vieții de zi cu zi.

Stilul de viață după stabilirea diagnosticului

- Dieta
- Tratament antiepileptic și simptomatic permanent
- Asistența psihologică a familiei și copilului
- Asistență logopedică copilului
- Consultația neurologului pediatru și altor specialiști după indicații în dependență de evoluția bolii și prezența complicațiilor
- Evidența la medicul de familie, pediatru, neuropediatru la locul de trai

Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea stării generale,	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestărilor clinice și a dereglărilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aprecierea parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferențiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbidități	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației în dependență de vârstă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Terapia medicamentoasă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant și a comorbidităților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiența a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include și data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = Necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

BIBLIOGRAFIE

1. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. In: *Expert Rev Neurother*. 2020; 20(10):1065–1079.
 2. Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: an essential pre-requisite for precision medicine trials. In: *Epilepsia*. 2021; 62(9):2205–2217.
 3. An-Sofie Schoonjans, Berten Ceulemans, A critical evaluation of fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome. In: *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021; 22, 5, (351-364).
 4. Akiyama, M., Kobayashi, K., Yoshinaga, H., & Y, O. A long term- follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. In: *Epilepsia*. 2010; 6(51):1043 – 1052.
 5. Engel J.Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. In: *Epilepsia*. 2001; 16(42):796-803.
 6. Nabbout, R., Chemaly, N., Chipaux, M., Barcia, G., Bouis, C., Dubouch, C. Chiron, C. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; (8):176.
 7. Bayat, A., Hjalgrim, H., & Møller, R.. The incidence of SCN1A- related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population- based study from 2004 to 2009. In: *Epilepsia*. 2015; 4(56):e36-9.
 8. Dura-Trave, T., Yoldi-Petri, M., & Gallinas-Victoriano, F. Epilepsy in children in Navarre, Spain: epileptic seizure types and epileptic syndromes. In: *Journal of Child Neurology* 2007; (22): 823-828.
 9. Connolly, M. B. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. In: *The Canadian journal of neurological sciences*. 2016.
 10. Ragona, F., Brazzo, D., DeGiorgia, I., Morbia, I., Freria, E., Teutonico, F. Granata, T. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. In: *Brain and Development*. 2010; 32(1):71-77.
 11. Zuberi, S., & Sisodiya, S. (2015). Dravet Syndrome UK. Retrieved from Dravet Syndrome FamilyGuide:https://www.dravet.org.uk/CMSUploads/Dravet_Family_Guide_Booklet.pdf.
 12. Bayat, A., Hjalgrim, H., & Møller, R.. The incidence of SCN1A- related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population- based study from 2004 to 2009. In: *Epilepsia*. 2015; 4(56):e36-9. doi: 10.1111/epi.12927.
 13. Dura-Trave, T., Yoldi-Petri, M., & Gallinas-Victoriano, F. Epilepsy in children in Navarre, Spain: epileptic seizure types and epileptic syndromes. In: *J Child Neurol*. 2007; (22): 823-828.
 14. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. Inoue Y, Ohtsuka Y; STP-1 Study Group. In: *Epilepsy Res*. 2014;108(4):725-31.
 15. Dravet C. Dravet syndrome history. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011; 53(Suppl.2):1–6.
 16. Marini, C., Scheffer, I., Nabbout, R., et al. The genetics of Dravet syndrome. In: *Epilepsia*. 2011; Suppl.2(52):24-29. Doi:10.1111/j.1528-1167.2011.02997.
 17. Hattori, J., Ouchida, M., Ono, J., et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. In: *Epilepsia*. 2008; 49(4): 626-633. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01475.
- Surse web:**
18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117752/>;
 19. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Neonates and Infants: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia* (2022)<https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes>
 20. B. Abou-Khalil, MD, Q. Ge, PhD, R. Desai, MS, R. Ryther, BS, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel *SCN1A* mutation. 2001 issue 57 (12) 2265-2272. <https://n.neurology.org/content/57/12/2265>
 21. Adam Strzelczyk, Susanne Schubert-Bast. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. 2022; 36(3):217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.
 22. Basic Science Research with Spider Venom Increases Understanding of Dravet Syndrome, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), August 21, 2018 <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/conditions/dravet-syndrome>
 23. NEJM Publishes Data on Purified CBD, Epidiolex, for People with Dravet Syndrome. New England J of Medicine. 2017. https://journals.lww.com/eneurology/Abstract/2021/04000/Dravet_syndrome.10.aspxM
 24. Zuberi, S., & Sisodiya, S. (2015). Dravet Syndrome UK. Retrieved from Dravet Syndrome Family Guide: <https://www.dravet.org.uk/>
 25. https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=dravet+syndrome+-+guidelines&btnG=https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.12611
 26. Luis Lopez-Santiago, Lori L. Isom. Dravet Syndrome: A Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Epilepsy Curr*. 2019; 19(1): 51–53. doi: 10.1177/1535759718822038
 27. ICNpedia. (2018, May 06). <http://icnpedia.org/wiki/wiki/2750>. Retrieved December 09, 2018, from <http://icnpedia.org/http://icnpedia.org/wiki/wiki/2750>
 28. Купер, М.С., и др. др. (2016). Смертность при синдроме Драве. *Исследование эпилепсии 26 октября*; 128:42-47. <https://dravetfoundation.org/what-is-dravet-syndrome/>