

**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**

C.Z.U.: 616.853:616.993-056

GORINCIOI NADEJDA

**„PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI MOLECULAR-
GENETICE ALE EPILEPSIEI SIMPTOMATICE CAUZATE DE
NEUROCISTICERCOZĂ”**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ
TEZA DE DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE**

Conducător Științific

Stanislav GROPPA

Doctor habilitat în științe medicale

Profesor universitar

Academician al Academiei de Științe a
Moldovei

Autor

CHIȘINĂU, 2019

CUPRINSUL

ADNOTAREA (l. română, rusă, engleză).....	5
ABREVIERILE.....	8
ÎNTRUDUCEREA.....	9
1. ELUCIDAREA PROBLEMEI NEUROCISTICERCOZEI ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE.....	15
1.1. Incidența și prevalența neurocisticercozei și epilepsiei.....	15
1.2. Metodele de diagnostic aplicate pacienților cu neurocisticercoză.....	17
1.3. Rolul predispoziției ereditare conferite de sistemele eritrocitare și leucocitare în protejarea sau inducerea maladiilor, în special a neurocisticercozei și epilep- siei.....	20
1.4. Particularitățile clinice ale pacienților cu neurocisticercoză.....	21
1.5. Crizele epileptice în cadrul neurocisticercozei.....	24
1.6. Criteriile de diagnostic în neurocisticercoză.....	28
1.7. Managementul și strategiile terapeutice în neurocisticercoză.....	30
1.8. Studiarea problemei neurocisticercozei în Moldova.....	33
1.9. Concluzii la capitolul 1.....	34
2. MATERIALELE ȘI METODELE.....	35
2.1. Metodologia de calcul a loturilor.....	35
2.2. Descrierea lotului de cercetare.....	36
2.3. Etapele de lucru și design-un studiului.....	37
2.4. Metodele de acumulare a datelor.....	40
2.5. Metodele și principiile generale de diagnostic ale pacienților cu neurocisticercoză.....	41
2.6. Diagnosticul molecular-genetic.....	47
2.7. Testarea neuropsihologică.....	50
2.8. Instrumentele de analiză biostatistică a materialului cercetat	52
2.9. Concluzii la capitolul 2.....	55
3. REZULTATELE CERCETĂRILOR CLINICE ȘI PARACLINICE ASUPRA PACIENȚILOR CU NEUROCISTICERCOZĂ ȘI EPILEPSIE.....	56
3.1. Datele generale despre grupurile pacienților cu neurocisticercoză incluși în cer- chetare.....	56
3.2. Examenul clinic și neurologic al pacienților cu neurocisticercoză.....	61
3.3. Polimorfismul crizelor epileptice în cadrul neurocisticercozei.....	65

3.4. Particularitățile clinice apreciate la pacienții cu neurocisticercoză.....	71
3.5. Investigațiile paraclinice efectuate la pacienții cu neurocisticercoză.....	82
3.6. Examenul molecular-genetic al sistemelor de antigeni eritrocitari și leucocitari.....	101
3.7. Concluzii la capitolul 3.....	106
4. CONDUITA TERAPEUTICĂ PERSONALIZATĂ A PACIENTULUI CU NEUROCISTICERCOZĂ	107
4.1. Managementul curativ al pacienților cu neurocisticercoză în dependență de viabilitatea parazitului și localizarea la nivelul sistemului nervos central.....	107
4.2. Tratamentul specific cu preparate antihelmintice.....	109
4.3. Medicația antiepileptică aplicată pacienților cu neurocisticercoză.....	111
4.4. Tratamentul antiinflamator și simptomatic.....	114
4.5. Tactica evaluării unui pacient cu neurocisticercoză și epilepsie (prezentare de cazuri).....	115
4.6. Concluzii la capitolul 4.....	141
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....	142
CONCLUZIILE GENERALE.....	149
RECOMANDĂRILE PRACTICE	151
BIBLIOGRAFIA.....	152
ANEXELE.....	165
Anexa 1. Examenul neurologic al pacienților cu neurocisticercoză.....	165
Anexa 2. Simptomele însoțitoare ale cefaleei.....	166
Anexa 3. Dereglările psihice la pacienții cu neurocisticercoză.....	166
Anexa 4. Scala Hamilton de evaluare a depresiei în I grup (17 pacienți).....	167
Anexa 5. Scala Hamilton de evaluare a depresiei în al II grup (14 pacienți).....	168
Anexa 6. Scala Hamilton de evaluare a anxietății în I grup (16 pacienți).....	169
Anexa 7. Scala Hamilton de evaluare a anxietății în grupul II (11 pacienți).....	170
Anexa 8. Modificările vizuale la pacienții cu neurocisticercoză.....	170
Anexa 9. Modificările vegetative la pacienții cu neurocisticercoză	171
Anexa 10. Evaluarea neuroinfecțiilor prin examenul serologic.....	171
Anexa 11. Spectrul imunoglobulinelor Ig la pacienții cu neurocisticercoză.....	171
Anexa 12. Hemoleucograma pacienților cu neurocisticercoză.....	172
Anexa 13. Parametrii biochimici la pacienții cu neurocisticercoză.....	172
Anexa 14. Studiul molecular-genetic al haplotipurilor HLA DQ A1.....	173

Anexa 15. Haplotipurile HLA DQ A1 determinate în ambele loturi.....	173
Anexa 16. Compararea haplotipurilor HLA DQA1 la pacienții din grupurile I și II.....	174
Anexa 17. Compararea haplotipurilor HLA DQA1 între lotul 1(grupul II) și lotul 2.....	174
Anexa 18. Studiul molecular-genetic al haplotipurilor HLA DQ B1.....	174
Anexa 19. Combinarea alelelor HLA DQ B1 determinate în ambele loturi.....	175
Anexa 20. Haplotipurile HLA DQA1 prin metoda RPLF.....	175
Anexa 21. Haplotipurile HLA DQB1 prin metoda RPLF.....	176
Anexa 22. Valorile critice ale testului t Student.....	177
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	178
CURRICULUM VITAE.....	179

ADNOTAREA

Tezei pentru conferirea gradului științific de doctor în medicină D-nei Gorincioi Nadejda, tema tezei ”**Particularitățile clinice și molecular-genetice ale epilepsiei simptomatice cauzate de neurocisticercoză**”, Chișinău, 2019

Structura tezei: Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă și engleză, bibliografie cu 200 de referințe, 76 de figuri, 13 tabele și 22 anexe, 151 pagini text de bază. Rezultatele obținute au fost comunicate în 16 lucrări publicate științifice în reviste de specialitate naționale și internaționale.

Cuvinte-cheie: neurocisticercoză, epilepsie, cisticerci calcificați, electroencefalografie, sistemul antigen leucocitar uman de histocompatibilitate, tratament antihelmintic.

Domeniul de studiu: Neurologie, Boli Infecțioase, Genetică Medicală.

Scopul tezei: Studiarea particularităților clinice, imunologice, molecular-genetice în cadrul epilepsiei cisticercotice *pentru* determinarea polimorfismului clinic și rolului sistemului de histocompatibilitate în aprecierea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Obiectivele lucrării: Studiarea parametrilor clinici și molecular-genetici ale pacienților cu neurocisticercoză și cu epilepsie datorată neurocisticercozei apreciați conform criteriilor recunoscute internațional; determinarea particularităților structurale cerebrale ale pacienților cu neurocisticercoză liberi de crize epileptice și cu epilepsie conform examenului neuroimagic; aprecierea semiologiei crizelor epileptice la pacienții cu neurocisticercoză în dependență de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor; analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și neurocisticercoză; determinarea rolului sistemului de histocompatibilitate prin stabilirea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Noutatea și originalitatea științifică: Lucrarea reprezintă o cercetare complexă și interdisciplinară a epilepsiei în contextul neurocisticercozei, care a favorizat identificarea de ansamblu a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei la pacienții din Republica Moldova, stabilirea rolului sistemului HLA în determinarea predispoziției ereditare față de NCC și aprecierea formelor severe de evoluție a bolii. Prin datele identificate și recomandările propuse în baza cecetărilor efectuate pe parcursul investigației, lucrarea se impune ca una abordând o tematică de noutate și actualitate esențială.

Problema soluționată în teză constă în determinarea polimorfismului clinic corelat cu modificările neuroimagistice, neurofiziologice și imunogenetice în cadrul epilepsiei datorate neurocisticercozei; identificarea haplotipurilor sistemului HLA ce predispun apariției și evoluției severe a neurocisticercozei și epilepsiei, cu elaborarea schemelor individualizate de tratament.

Semnificația teoretică: Aprecierea corelațiilor clinico-paraclinice (neuroimagistice, neurofiziologice, imunologice și molecular-genetice) pentru stabilirea unui diagnostic prompt de neurocisticercoză, în vederea abordării tratamentului individualizat conform unei scheme terapeutice.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în furnizarea argumentelor, dovezilor și materialelor științifice necesare pentru evaluarea strategiilor de diagnostic și conduitei terapeutice în cazul pacientului cu neurocisticercoză și epilepsie.

Implementarea rezultatelor științifice: elaborarea algoritmilor de diagnostic și aprecierea schemelor personalizate a unui pacient cu epilepsie cauzată de neurocisticercoză.

АННОТАЦИЯ

Диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук Горинчой Надежды, тема диссертации «**Клинические и молекулярно-генетические особенности симптоматической эпилепсии вызванной нейроцистицеркозом**», Кишинёв, 2019

Структура диссертации: Диссертация представлена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и рекомендаций, резюмат на румынском, русском и английском языках, библиография включает 200 ссылок, 76 рисунков, 13 таблиц, 22 приложений и 151 страница основного текста. Результаты были представлены в 16 научных работах, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах.

Ключевые слова: нейроцистицеркоз, эпилепсия, кальцифицированные цистицерки, система человеческого лейкоцитарного антигена гистосовместимости, электроэнцефалограмма, противогельминтное лечение.

Область исследования: неврология, инфекционные болезни, медицинская генетика.

Цель работы: Изучить клинические, иммунологические, молекулярно-генетические особенности эпилепсии, вызванной нейроцистицеркозом, с целью определения клинического полиморфизма при нейроцистицеркозе, роли системы гистосовместимости в оценке пациентов с наследственной предрасположенностью к нейроцистицеркозу.

Задачи исследования: изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей у больных с нейроцистицеркозом и с эпилепсией на фоне нейроцистицеркоза определённых в соответствии с международными критериями; определение нейрорадиологических особенностей у пациентов с нейроцистицеркозом с эпилептическими приступами и без; оценка семиологии эпилептических приступов в зависимости от местоположения, размера, количества и жизнеспособности личинок; анализ клинических, нейрорадиологических и нейрофизиологических параметров у больных с эпилепсией и нейроцистицеркозом; определение роли системы гистосовместимости у пациентов с наследственной предрасположенностью к нейроцистицеркозу.

Научная новизна: Диссертация представляет собой комплексное и междисциплинарное исследование эпилепсии вызванной нейроцистицеркозом, что позволило выявить клинические особенности и, в частности, молекулярно-генетические аспекты эпилепсии у больных с нейроцистицеркозом, установлению роли системы гистосовместимости в возникновении и прогнозировании тяжёлых форм нейроцистицеркоза. Благодаря идентификации данных изменений и предложенным рекомендациям, сделанных на базе исследований, работа является актуальной и открывает новые перспективы.

Проблема, решенная в диссертации: Был определен клинический полиморфизм при эпилепсии вследствие нейроцистицеркоза в сочетании с нейрорадиологическими, нейрофизиологическими и иммуногенетическими изменениями; определены гаплотипы системы гистосовместимости предрасполагающих возникновение и прогрессирование тяжёлых форм нейроцистицеркоза и эпилепсии, что в скором будущем позволит разработать индивидуальные схемы лечения.

Теоретическое значение исследования: Корреляция клинических данных с лабораторными нейрорадиологическими, нейрофизиологическими, иммунологическими и молекулярно-генетическими исследованиями облегчает установку диагноза и разработку последующей индивидуализированной схемой лечения.

Практическое значение работы: заключается в предоставлении аргументов, доказательств и научных материалов, необходимых для определения диагностических и терапевтических стратегии лечения пациентов с нейроцистицеркозом и эпилепсией.

Внедрение научных результатов: Были представлены алгоритмы диагностики и оценки персонализированных схем лечения для пациентов с эпилепсией, вызванной нейроцистицеркозом.

ANNOTATION

Author of the thesis Gorincioi Nadejda, for PhD degree in medicine, the thesis title "**Clinical and molecular genetic peculiarities of symptomatic epilepsy due to neurocysticercosis**",
Chisinau, 2019

Structure of the thesis: The thesis is exposed on 180 pages of printed text and consists of introduction, four chapters, conclusions and recommendations, summary in Romanian, Russian and English, bibliography with 200 references, 76 figures, 13 tables and 22 annexes, 151 pages of basic text. The results were published in 16 scientific papers in national and international journals.

Keywords: neurocysticercosis, epilepsy, calcified cysticerci, electroencephalography, human leukocyte antigen system of histocompatibility, antihelminthic treatment.

Field of study: Neurology, Infectious Diseases, Medical Genetics.

The goal: To study the clinical, immunological, molecular-genetic features of the epilepsy due to neurocysticercosis in order to determine the clinical polymorphism and the role of histocompatibility system in the assessment of the patients with hereditary predisposition to neurocysticercosis.

Objectives: study of clinical and molecular-genetic parameters in the patients with neurocysticercosis and with epilepsy due to neurocysticercosis according to international criteria; determination of the structural peculiarities of the patients with neurocysticercosis with and without seizures via neuroimaging; semiology assessment of seizures depending on localisation, size, number and viability of the larvae; the analysis of clinical, imaging and neurophysiological correlations in patients with epilepsy and neurocysticercosis; determination of the role of the human histocompatibility system by assessing the hereditary predisposition to neurocysticercosis.

Scientific novelty: The thesis presents a complex and interdisciplinary study of the epilepsy in the context of neurocysticercosis, which helped to identify the clinical features and, in particular, the molecular-genetic aspects of the epilepsy due to neurocysticercosis in Moldavian patients, to establish the role of the histocompatibility system in the occurrence and the evolution of severe forms of neurocysticercosis. Because of the received data and the proposed recommendations based on the research, this scientific work approached an essentially new and contemporary subject.

Problem solved in the thesis: is the determination of the clinical polymorphism correlated with the neuroimaging, neurophysiological and immunogenetic peculiarities of epilepsy due to neurocysticercosis; the identification of haplotypes of the histocompatibility system predisposing to occurrence and evolution of severe forms of neurocysticercosis and epilepsy, with further establishment of individualized treatment plans.

Theoretical significance of the study: Finding the correlation between clinical and para-clinical data (neuroimaging, neurophysiological, immunological and molecular genetic) in order to establish a prompt diagnosis and to individualize the treatment for the patients with neurocysticercosis.

Practical value of the work: was to provide proofs, evidences and scientific materials necessary for establishing the diagnosis and therapeutic management of patients with neurocysticercosis and epilepsy.

Implementation of scientific results: algorithms for diagnosis and adjustment of individual treatment schedules for the patients with epilepsy due to neurocysticercosis were developed.

ABREVIERILE

ABO – sistemul eritocitar	INN - Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
AINS - antiinflamatorii nesteroidiene	IRM - Imagerie prin rezonanță magnetică
AIS - antiinflamatorii steroidiene	IRR - <i>incidence rate ratio</i> – rata incidenței
ALAT - Alaninaminotransferaza	LCR – lichidul cefalorahidian
ARR - <i>absolute risk reduction</i> - reducerea absolută a riscului	MAE – medicația antiepileptică
ASAT - Aspartataminotransferaza	MAH - medicația antihelmintică
CGTC - crize generalizate tonico-clonice	MMP-9 - metaloproteinaza-9
CNȘPMU = IMSP IMU - Institutul de Medicină Urgentă	MMSE – <i>Minimal Scale Examination</i> – testul minimal
CT – Tomografie computerizată	NCC – neurocisticercoză
ECLIA - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență	OMS – Organizația Mondială a Sănătății
EEG – electroencefalografie	OR - <i>odds ratio</i>
EFNS - Federația Europeană a Societății Neurologilor	PNO - papila nervului optic
EITB – <i>enzyme linked immunoelectrotransfer blot</i>	RFLP-analysis - <i>restriction fragment length polymorphism analysis</i> - metoda analizei lungimilor fragmentelor restrictate
ELISA – <i>enzyme linked immunosorbent assay</i> - testul imuno-enzimatic standardizat	ROT – reflexele osteotendinoase
GS – generalizare secundară	RRR - reducerea relativă a riscului (<i>relative risk reduction</i>)
GSC - granuloma solitară cisticercală	SH - scleroza hipocampală
HLA – <i>human leukocyte antigen</i> – antigenul leucocitar uman	SNC – sistemul nervos central
IMSP IMșiC – Institutul Mamei și Copilului	SSECTL- <i>single small enhancing CT lesion</i> -leziune unică, mică, conturată la CT
IFCN - <i>International Federation of Clinical Neurophysiology</i>	ȘVP - șunt ventriculoperitoneal
Ig - imunoglobulina	UH – Unități <i>Hounsfield</i>
IL – interleucina	USG – Ultrasonografia
ILAE - Liga Internațională de Combatere a Epilepsiei	USMF – Universitatea de Medicină și Farmacie

INTRODUCEREA

Actualitatea temei:

Neurocisticercoza (NCC) se consideră a fi una dintre cele mai importante afecțiuni neurologice de origine parazitară la oameni și o cauză majoră ce conduce la dezvoltarea epilepsiei, determinând consecințe grave sociale, fizice și psihologice [195, 196, 197, 198]. Datele statistice arată că în lume se infectează circa 50 de milioane și decedează 50000 de persoane anual. NCC este declarată zoonoza parazitară numărul unu de către Organizația de Produse Alimentare și Agricultură pe lângă Națiunile Unite [79].

Incidența epilepsiei în țările dezvoltate se estimează la circa 50 de cazuri noi la 100.000 de locuitori pe an. Incidența este dublă în țările în curs de dezvoltare, unde ajunge la 120 de cazuri la 100.000 de persoane [161]. În literatura de specialitate se atestă corelația dintre crize epileptice/epilepsie și NCC. Un studiu publicat de Rajshekhar V. et al. în anul 2006, se prezintă o prevalență a NCC la pacienții cu epilepsie activă care se estimează la circa 0,1% din populația Indiei [148].

Sander J.W. et al. în lucrarea sa arată valori înalte al dezvoltării epilepsiei ca rezultat al infecției sistemului nervos central (SNC), în special NCC [160, 161]. Un articol vizând procentul NCC printre pacienții cu crize epileptice în Statele Unite ale Americii (SUA) prezintă o prevalență a NCC estimată la 2,1%, iar printre populația hispanică, acesta a ajuns la 9,1% [143, 180]. Pentru aprecierea diagnosticului de NCC se evaluează testul imuno-enzimatic standardizat (ELISA) ce determină titrul antigenilor parazitari circulanți (inclusiv cisticercoza) și poate fi efectuat în serul sangvin și lichidul cefalorahidian, avind o sensibilitate în ser de 75% și în lichidul cefalorahidian (LCR) de 86% cu o specificitate de pînă la 78% [99, 156]. Cercetătorii Wilson M. și Bryan R.T. demonstrează, că la pacienții ce prezintă chisturi multiple intracerebrale la examenele imagistice (tomografie computerizată sau rezonanța magnetică nucleară) sensibilitatea testelor imunologice este de 94%. Totuși sensibilitatea la pacienții cu un singur chist sau calcificate intracerebrale este scăzută substanțial - la 28% [192]. Grupul de lucru asupra neurocisticercozei din Peru a dovedit că la pacienții cu ELISA pozitivă computer tomografia cerebrală (CT) n-a depistat patologie, iar imagieria prin rezonanță magnetică (IRM) a identificat atât calcificate moarte, cât și leziuni viabile [199]. În maladiile infecțioase și inflamatorii (toxocara, cisticercoza etc.) cauza primară este agentul parazitar, însă suplimentar există o certă predispoziție ereditară, conferită de complexul de histocompatibilitate (HLA) [153].

Unele studii în domeniu vizând cercetarea predispoziției genetice la infecții prin examenul alelelor sistemului HLA [15] raportează asocieri HLA cu afecțiuni infecțioase cum ar fi: tuberculoza, leishmanioza și malaria.

Del Brutto și alții relatează o creștere semnificativă a frecvenței antigenului A28 a clasei I a sistemului HLA ($p=.008$) și o descreștere a frecvenței haplotipului HLA DQw2 a clasei II ($p=.004$) la pacienții cu neurocisticercoză, comparativ cu grupul pacienților sănătoși [59]. Autorii concluzionează faptul, că antigenul HLA A28 conferă susceptibilitate față de NCC, iar antigenul HLA DQw2 acordă rezistență față de infecție. Analizând aspectele clinice ale NCC pe un eșan-tion de 203 pacienți, Del Brutto dovedește faptul că cizele epileptice sunt cel mai frecvent sim-p-tom întâlnit la mai mult de 70% dintre pacienții cu NCC [52]. Același aspect este studiat în cer-cetarile altor savanți cu renume mondial [13, 16, 22, 23, 27, 29, 95, 132, 133, 135, 139, 177].

În Republica Moldova, pentru prima dată Salganic E. descrie cisticercоза cerebrală în anul 1967, bazându-se pe studiul clinico-patomorfologic a pacienților [10], iar de atunci și până în anul 1999 această problemă n-a mai fost elucidată nici într-o publicație de specialitate autoh-tonă. Din cele expuse mai sus rezultă actualitatea problemei cercetate în cadrul studiului dat – investigarea pluriaspectuală a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei sim-p-tomatice cauzate de neurocisticercoză este una importantă, actuală în Republica Moldova, care va propune soluții în cazul pacienților infectați cu *Taenia solium* (*T. solium*), ce necesită un diagnostic corect și complex, pentru a le asigura dreptul de a beneficia de un tratament adecvat și eficient.

Scopul studiului:

Lucrarea dată și-a propus studierea particularităților clinice, imunologice, molecular-genetice în cadrul epilepsiei cisticercotice **pentru** determinarea polimorfismului clinic și rolului sistemului de histocompatibilitate în aprecierea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisti-cercoză.

Obiectivele :

1. Studierea parametrilor clinici și molecular-genetici ale pacienților cu neurocisticercoză și cu epilepsie datorată neurocisticercozei apreciați conform criteriilor recunoscute inter-național.
2. Determinarea particularităților structurale cerebrale ale pacienților cu neurocisticercoză liberi de crize epileptice și cu epilepsie conform examenului neuroimagic.
3. Aprecierea semiologiei crizelor epileptice la pacienții cu neurocisticercoză în dependență de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor.
4. Analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și neurocisticercoză

5. Determinarea rolului sistemului de histocompatibilitate prin stabilirea predispoziției ereditare la pacienții cu neurocisticercoză.

Materiale și metode de cercetare:

În cadrul investigației a fost planificat realizarea unui studiu caz-control. Volumul reprezentativ al cazurilor incluse în cercetare este calculat conform formulei speciale:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

P₀ - reprezintă proporția pacienților cu epilepsie confirmată, datorată cisticercozei în literatura de specialitate, P₀=0,4 [36]

P₁ - reprezintă proporția calculată conform formulei P₁=(P₀xRP)/(1+P₀x(RP-1))

RP - reprezintă probabilitatea rezultatului specificat de cercetator

P=(P₀+P₁)/2

Z_α - este valoarea tabelară pentru α = 5%, Z_α=1,96

Z_β - este valoarea tabelară pentru β = 95%, Z_β=1,65

Riscul de abandon = 0,1

Înlocuim datele în formulă și obținem următoarele valori:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 * (1.96 + 1.65)^2 * 0,58 * (1 - 0.58)}{(0.4 - 0.77)^2}$$

n = 52 (pacienți minim necesar de inclus în lotul de cercetare și lotul de control)

Pentru volumul final în fiecare lot au fost incluși câte 60 de pacienți, iar lotul de cercetare a fost ulterior divizat convențional în două grupuri: 34 de pacienți cu neurocisticercoză, care au manifestat crize epileptice/epilepsie și 26 de pacienți cu neurocisticercoză fără epilepsie. Pornind de la abordarea complexă a diagnosticului de neurocisticercoză au fost aplicate instrumente tradiționale (fișa de examinare tipizată elaborată cu 639 de itemi), precum și tot spectrul de investigații necesare pentru stabilirea sau excluderea unui diagnostic de NCC, au fost calculați indicatori biostatistici adecvați, care au permis, prin metode moderne, prelucrarea și interpretarea argumentată a fiecărui rezultat prezentat în formularea recomandărilor.

Noutatea științifică a studiului: Identificarea de ansamblu a particularităților clinice și molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei la pacienții din Republica Moldova, stabilirea rolului sistemului HLA în determinarea predispoziției ereditare față de neurocisticercoză și aprecierea formelor severe de evoluție a bolii. Prin datele identificate și recomandările propuse în baza cecetărilor efectuate pe parcursul investigației, lucrarea se impune ca una abordând o tematică de noutate și actualitate esențială.

Problema soluționată în teză constă în determinarea polimorfismului clinic corelat cu modificările neuroimagistice, neurofiziologice și imunogenetice în cadrul epilepsiei datorate neurocisticercozei; identificarea haplotipurilor sistemului HLA ce predispun apariției și evoluției severe a neurocisticercozei și epilepsiei, cu elaborarea schemelor individualizate de tratament.

Semnificația teoretică și valoarea practică. Aprecierea corelațiilor clinico-paraclinice (neuroimagistice, neurofiziologice, imunologice și molecular–genetice) pentru stabilirea unui diagnostic prompt de NCC, în vederea abordării tratamentului individualizat conform unei scheme terapeutice. Valoarea aplicativă a lucrării constă în furnizarea argumentelor, dovezilor și materialelor științifice necesare pentru evaluarea strategiilor de diagnostic și conduitei terapeutice în cazul pacientului cu neurocisticercoză și epilepsie.

Rezultatele așteptate. Studiul preconizează să determine polimorfismul clinic și aspectele molecular-genetice la pacienții cu NCC. Aceasta va condiționa oferirea unui diagnostic calitativ, iar ca urmare, se va obține ameliorarea calității vieții pacienților din Republica Moldova prin indicarea unui tratament corect și corelat cu severitatea NCC.

Aprobarea lucrării: Lucrarea a fost discutată și aprobată la ședința catedrei de Neurologie, Neurochirurgie și Genetică Medicală din 15.01.2001, la ședința comisiei de profil Neurologie, Neurochirurgie și Acupunctură a Ministerului Sănătății din Republica Moldova din 12.04.2001 și la ședința Consiliului Științific a ICȘDOSMșiC din 31 mai 2001. Lucrarea a fost reactualizată și discutată la ședința Laboratorului de Neurobiologie și Genetică Medicală a USMF "Nicolae Testemițanu" din 06.11.2014 și la ședința Consiliului Științific al IMSP IMșiC din 26.05.2016.

Publicațiile la tema studiului:

Rezultatele obținute au fost oglindite în 16 de publicații, dintre care 7 articole în reviste naționale și internaționale, 4 lucrări în monoautor, 7 teze la nivel internațional și 1 – la nivel național, o recomandare metodică, un brevet de inovație.

1. publicații – *în reviste naționale* (Curierul Medical), Materialele Simpozionului al II-lea Național cu participare Internațională „Ingenierie genetică și biotehnologii moderne”, 2002, abstractele Cursului Educațional al Academiei Europene de Epilepsie "EUREPA", 2003, Abstractele Conferinței Naționale de Neurologie din București, 2003, Abstractele Congresului al VII, XII, XIII al Federației Europene a Societății Neurologilor (EFNS), 2003, 2008, 2009, al VIII-lea Congres European în Epileptologie, 2008, abstractele a sesiunii XIX-a, XX-a a zilelor Balkanice și Congresul I, II în Medicină de Urgență, 2011, 2015, în Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, 2011, 2015, a XXIV-a Conferință Națională a Societății Române Împotriva Epilepsiei (SRIE), 2016.

2. postere - la Congresul al VII, XII, XIII al EFNS, 2003, 2008, 2009, al VII-lea și al XIII-lea Congrese Europene în Epileptologie din Berlin, 2008, Vienna, 2018, cursul educațional, Ierusalem, Israel, 2013.
3. rapoarte – Analele Conferinței Universității 2001, 2003, 2009, 2011, 2014, Simpozionul al II-lea Național cu participare Internațională „Inginerie genetică și biotehnologii moderne”, 2002, Cursul Educațional al EFNS la Chișinău, 2003, a 3-ea Școală Baltică de Vară pe Epilepsie, 2009, al 4-lea Curs Migrațional pe Epilepsie, 2010, sesiunea a XIX-a, XX-a a zilelor Balkanice și Congresul I, II în Medicină de Urgență, 2011, 2015, a XXIV-a Conferință Națională a Societății Române Împotriva Epilepsiei (SRIE), 2016.

Sumarul compartimentelor tezei.

Lucrarea este expusă pe 180 pagini de text electronic și constă din: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă și engleză, bibliografie cu 200 de referințe, 76 de figuri, 13 tabele și 22 anexe, 151 pagini text de bază. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice în reviste de specialitate naționale și internaționale.

Întroducerea reflectă actualitatea problemei, scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică a studiului, semnificația teoretică și valoarea practică, rezultatele scontate, aprobarea rezultatelor cercetării.

Capitolul 1. În acest compartiment al tezei au fost analizate datele epidemiologice privind neurocisticercoza, oglindite în literatura de specialitate, metodele de diagnostic aplicate pacienților cu NCC. Au fost selectate și sintetizate rezultatele studiilor privind rolul predispoziției ereditare conferite de sistemele eritrocitare (ABO) și leucocitare (HLA) în protejarea sau inducerea maladiilor, în special a NCC și epilepsiei. Particularitățile clinice ale NCC au fost abordate în conformitate cu principiul de zonă endemică sau non-endemică, prezentând tabloul clinic ale NCC în diverse regiuni ale globului pământesc. Au fost analizați principalii factori ce contribuie la menținerea procesului de epileptogeneză în cadrul epilepsiei datorate NCC. Managementul și strategiile terapeutice în NCC au fost relatate în funcție de gradul de avansare a procesului cauzat de helminți și de răspunsul imun al gazdei.

Studierea problemei NCC în Republica Moldova a fost laconic redată cu propunerea de continuare a studiului inițiat. Au fost prezentate concluzii la capitolul 1.

Capitolul 2. Pentru realizarea scopului și obiectivelor descrise în *Introducere* a fost planificat și organizat un studiu caz-control, prospectiv, ce a inclus două loturi: **de cercetare** (pacienți cu neurocisticercoză) și **de control** (respondenți din populație).

Pentru fiecare eșantion s-a specificat procedura de constituire a matricei rezultatelor obținute, analiza datelor prin metode statistice moderne de prelucrare și interpretare argumentată a fiecărui rezultat prezentat în formularea recomandărilor, testarea diferențelor statistice cu ajutorul testului *t-Student*, analiza de corelație, modelarea tabelelor și diagramelor. Sunt prezentate concluzii la capitolul 2.

Capitolul 3 redă o analiză amplă a cazurilor de neurocisticercoză, întâlnite pe teritoriul Republicii Moldova. Au fost descrise datele epidemiologice, examenul clinic și neurologic, particularitățile clinice și investigațiile efectuate la pacienții cu neurocisticercoză. Au fost trasate caracteristicile fundamentale de start ale maladii, cele de faze evolutive ale bolii și specifice pentru consecințele ei.

Aspectul de bază a lucrării constă în descrierea meticuloasă a polimorfismului crizelor epileptice în dependență de evoluția parazitului în organismul pacientului, numărul și dimensiunile leziunilor cerebrale, localizarea cisticercilor în structurile cerebrale. Au fost analizate investigațiile efectuate la fiecare pacient, cu evidențierea ponderii de informativitate a aspectelor de care a depins instalarea diagnosticului corect, cu alegerea ulterioară a tacticii de tratament. La fine au fost descrise concluziile capitolului 3.

Capitolul 4 este dedicat conduitei terapeutice individualizate a pacientului cu neurocisticercoză. Au fost trasate principalele direcții ale managementului curativ la pacienții cu NCC, în special, în dependență de viabilitatea parazitului și localizarea lui la nivelul SNC, de tabloul clinic manifest, complicațiile cerebrale și extracerebrale cauzate de paraziți și starea generală a pacientului. Schemele de tratament au fost personalizate în concordanță cu acuzele prezentate, examenul subiectiv și obiectiv, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate. Au fost propuse algoritmele de tratament individualizat. Au fost descrise 4 cazuri de pacienți cu NCC și epilepsie, cu o heterogenitate evolutivă a bolii și tactică de tratament diferită. Au fost prezentate concluzii la capitolul 4.

La finalul lucrării a fost elucidată quintesența studiului și efectuată sinteza rezultatelor obținute, cu generalizarea concluziilor generale și emiterea recomandărilor practice.

Cercetarea prezentă este una dintre primele ce și-a propus să studieze problema în cauză – abordarea pacienților cu neurocisticercoză și elucidarea mecanismelor imunogenetice, ce ar explica diverse evoluții ale bolii - prin prizma unei evaluări complexe și personalizate a pacientului cu neurocisticercoză și a permis elaborarea recomandărilor pentru medicii practicieni și a dat start unor cercetări la nivel molecular – genetic.

1. ELUCIDAREA PROBLEMEI NEUROCISTICERCOZEI ÎN LITERATURA DE SPECIALITATE

1.1. Incidența și prevalența neurocisticercozei și epilepsiei

Cisticercoza, conform definițiilor generale acceptate de lucrările de specialitate, este o maladie parazitată, provocată de un vierme plat din clasa cestodelor - *Taenia solium* (*T. solium*). Infectarea se produce prin ingestia bucatelor preparate din carnea de porc infectată cu larvele teniei, rareori prin infestarea fecalo-orală. Larvele parazitează în intestin, unde se maturizează.

Viermele matur se constituie din scolex (cu ajutorul căruia se atașează de peretele intestinal) și numeroase proglote. Proglotele și ouăle de tenie sunt periodic eliminate prin scaun. Gazda intermediară, porcinele, se infectează prin ingestia ouălor de parazit ori proglotelor ce conțin ouă (cu iarbă, apa consumată).

Oncosferele se eliberează din ouă și penetrează mucoasa intestinală, ajungând prin torentul sanguin în țesutul muscular interfascicular al gazdei. Timp de câteva săptămâni sau luni ele se transformă în larve și se maturizează până la cisticerci (*cisticercoza porcină*).

Ciclul vital al parazitului e complet, atunci când omul consumă carnea de porc infestată cu chisturi (*cisticercoza umană*).

Deși cisticercii se pot dezvolta în orice țesut uman, ei manifestă predilecție pentru sistemul nervos central (SNC) (parenchimul cerebral, meninge, măduva spinală), mușchii scheletali, țesutul subcutan și ochi. Parazitul ajunge în SNC prin vasele sanguine, tinzând să populeze substanța cenușie bogat vascularizată. Aici parazitul migrează spre plexurile coroide și poate urca în ventriculi ori în spațiul subarahnoidian. Când cisticercii se localizează în SNC afecțiunea rezultantă se numește *neurocisticercoză*.

Cisticercoza sistemului nervos central se consideră a fi una dintre cele mai importante afecțiuni neurologice de origine parazitată la oameni și o cauză majoră ce conduce la dezvoltarea epilepsiei, determinând profunde consecințe sociale, fizice și psihologice [195, 196, 197, 198]. Aceasta este declarată zoonoză parazitată numărul unu de către Organizația de Produse Alimentare și Agricultură pe lângă Națiunile Unite [79].

Datele statistice arată că milioane de persoane în lume sunt afectate de *T.solium* [87, 157] cauzând teniază/cisticercoză și devenind endemică în America Latină și Centrală (Brazil, Columbia, Peru, Mexica) [12, 55, 86, 131], Asia (China, India, Indonezia, Papua Noua-Guinea) [21, 41, 126, 148] și Africa din regiunea sub-Saharei [16, 109, 139, 142, 146, 194]. Se estimează că neurocisticercoza (NCC) este cauza decesului a cel puțin 50 000 de persoane anual [196].

Într-un studiu recent efectuat în Mexic prevalența neurocisticercozei (NCC), stabilită prin examenul imagistic în populația generală (fără manifestări clinice) a fost estimată la 9,1% (95% CI: 5,1-14,8%). Prevalența NCC printre copii a constituit 13,2% (95% CI: 7,0% - 21,9%) - comparativ cu prevalența printre adulți – 3,2% (95% CI: 0,4%-11,0) [86].

Alte cercetări efectuate în 2 centre de diagnostic imagistic din regiunile endemice din Brazil au apreciat frecvența NCC la 0,20 % (95%CI:0,15%-0,24%) [129]. Studiul anatomo-patologic realizat și el în câteva centre din Brazilia a determinat că proporția NCC postmortem estimează la 1,5%-2,6% [118]. Incidența medie a infecției de *T. solium* în China este estimată la 0,11%, cu 1,26 milioane de persoane ce suferă de teniază și 3-6 milioane de persoane cu cisticercoză [162]. În statele Oregon și Oklahoma (SUA) rata incidenței NCC a fost estimată la 1,50 și, respectiv, 0,29 la 100 000 de populație pe an [180].

Incidența epilepsiei în țările dezvoltate se estimează la circa 50 de cazuri noi la 100 000 de populație pe an. Incidența este dublă în țările în curs de dezvoltare, unde ajunge la 120 de cazuri la 100 000 [141, 161].

Prevalența epilepsiei active pare a fi 5-10 cazuri la 1000 de populație, cea mai înaltă înregistrându-se în regiunile rurale a țărilor în curs de dezvoltare [161]. Acest fapt posibil își găsește explicație posibilă prin riscul crescut de expunere la infecții în zonele rurale și, ulterior, acestea jucând rolul unor factori de risc în dezvoltarea epilepsiei [134, 160].

Printre infecțiile helmintice ce duc la dezvoltarea crizelor epileptice, NCC este plasată pe locul 2 cu *odds ratio* (OR) estimat la 3,6 după toxocaroză (cu OR -18,6) [160]. Într-un studiu efectuat pe regiunile rurale din Peru, pozitivitatea testelor serologie la *T. solium* este de 24% și este asociată cu crize epileptice în *odds ratio* de 2,1 [131] cu 13% adiționale ale persoanelor cu serologia negativă, dar cu calcificate tipice pentru NCC demonstrate prin CT [45, 133].

Prevalența estimativă ale NCC în alte țări ale Americii Latine variază între 15% și 38% [44]. Într-un reviu sistematic al frecvenței NCC în lume, proporția NCC printre persoanele cu epilepsie se apreciază ca fiind de circa 29% (95% CI: 23,5-36,1%) în America Latină, Africa din regiunea sub-Sahara și Asia de Sud [140, 146, 170].

În studiile populaționale efectuate în India, prevalența NCC la pacienții cu epilepsie activă se estimează la circa 0,1% din populație [144, 148].

Referitor la procentul NCC printre pacienții cu crize epileptice au fost publicate puține articole în SUA. Acestea arată că prevalența NCC a fost estimată la 2,1% (95%CI: 1,5%-2,9%), iar printre populația hispanică a ajuns la 9,1% (95% CI: 6,2%-12,8%) [143].

Examenul prin neuroimagerie a evidențiat că 50-70 % din toți pacienții cu NCC se prezintă cu crize epileptice [180].

Mai mulți cercetători s-au expus asupra dificultății studierii epidemiologiei NCC. Se presupune, în particular, că majoritatea populației purtătoare de cisticerci este asimptomatică. Totodată, printre pacienții simptomatici, manifestările clinice ale NCC sunt polimorfe, iar evoluția lor clinică este imprevizibilă. Mai mult, studiile efectuate asupra factorilor ce influențează morbiditatea, tratamentul sau prognosticul acestei boli sunt foarte costisitoare și de lungă durată.

1.2. Metodele de diagnostic aplicate pacienților cu neurocisticercoză

Probele serologice, cum ar fi metoda imunoenzimatică standardizată ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) și EITB (*enzyme linked immunoelectrotransfer blot*), rămân principalele teste serologice în detectarea antigenilor parazitari [50, 73, 81]. Testul ELISA identifică titrul antigenilor parazitari circulanți și poate fi efectuat în serul sanguin și lichidul cefalorahidian (LCR) [46, 71]. Sensibilitatea ELISA în ser constituie 75% și 86% în LCR, iar specificitatea este mult mai joasă și se estimează la 75,3%. Acesta lucru, presupunem, se datorează rezultatelor fals-pozitive și reacțiilor încrucișate, care în 20% cazuri se poate întâlni în cazul maladii hidatice (echinococoza) [71, 99, 181].

Un studiu recent a demonstrat o sensibilitate ale probelor serice și a LCR de 25,0% în formele inactive de NCC și de 90,9% în NCC activă, iar specificitatea serului și LCR a fost 100% și 95,8%, respectiv. Combinarea rezultatelor serice și a LCR în formele active de NCC a determinat o sensibilitate de până la 100% [156, 159].

Pentru a evalua și aprecia fazele de dezvoltare a paraziților la nivelul SNC sunt utilizate standardele de aur - tomografia computerizată (CT) și imageria prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală [91, 106, 183, 200]. În I-a fază - *faza veziculară* - larva rămâne viabilă de la câteva luni până la câțiva ani, iar CT cu contrast scoate în evidență arii circumscrise hipodense cu scolex în interior, variind dimensional între 4 și 20mm.

Desenul este numit "*hole-with-eccentric dot imaging*" (ro. gaură cu punct excentric imagistic) sau "*starry night effect*" (ro. efectul nopții înstelate) și poate fi considerat patognomonic pentru cisticercoză; această fază corespunde formei active parenchimotoase propuse în clasificarea NCC [29, 32, 65, 66].

Fazele degenerative sau tranziționale relevă două schimbări patologice: prima - fluidul vezicular devine coloido-gelatinos cu peretele îngroșat, iar CT cerebral cu contrast arată o intensificare inelară înconjurată de edem perilezional neregulat.

A doua modificare patologică, ce coincide cu *faza nodular-granulară*, se prezintă cu micșorarea în dimensiuni a veziculei, aceasta fiind constituită la început din țesut semisolid, dar care se substituie progresiv prin țesutul granulomatos.

La CT cu contrast se observă o imagine mică, hiperdensă, rotundă, nodulară, cu un punct negru, ce reprezintă scolexul mineralizat marginal din interiorul chistului rezidual (*bull's-eye* sau ro. ochi de bivoli) [91]. Aceste modificări patologice se asociază uneori cu anumite simptome (crize epileptice sau migrenă).

În finalul evoluției, când parazitul moare, survine mineralizarea, care inaugurează un proces resorbtiv cu noduli calcificați localizați permanent în SNC. CT cerebral arată arii rotunde, omogene, hiperdense. La IRM, doar pe imaginea densității protonice putem observa leziunea cu intensitate joasă [91, 106]. Această fază corespunde formei inactive parenchimotoase propuse în clasificarea NCC. Deseori, de rând cu chisturile viabile și leziunile în stadiul tranzitoriu, în parenchimă pot fi izolate multiple calcificate diseminate. Acest tablou variat se consideră imaginea tipică a cisticercozei [31].

Datele recente sugerează, că unii paraziți pot evolua direct în faza granular-nodulară – III, ocolind fazele tradiționale veziculară și coloidală (I și II), ce decurge, de obicei, cu trecerea barierei hematoencefalice și cu un răspuns inflamator florid al gazdei [70].

Criteriul viabilității parazitului stabilit cu ajutorul imagisticii e foarte important, el ne permite a analiza atât evoluția parazitului și stadiile lui de dezvoltare, cât și modificările patofiziologice survenite în SNC al gazdei [66, 70].

În baza acestui criteriu se pot contura și manifestările clinice ale fiecărei forme de NCC. De exemplu: crizele epileptice au constituit simptomul dominant în faza tranzițională, cauzate reacției inflamatorii a țesutului cerebral adiacent parazitului, în timp ce afectarea nervilor cranieni și sindromul hipertensiunii intracraniene se întâlnesc mai frecvent în cazul chisturilor localizate subarahnoidian și intraventricular [32, 83].

Studiile imunologice confirmă prezența multiplelor chisturi vizualizate la CT sau IRM (94% sensibilitate), deși sensibilitatea la pacienții cu un singur chist sau calcificate este scăzută substanțial (28%) [187, 192].

Conform studiilor recente ELISA este net superioară testului EITB în detectarea formelor active de neurocisticercoză la pacienții anterior diagnosticați prin CT cu calcificate diseminate intracerebrale [147].

Grupul de lucru asupra neurocisticercozei din Peru a dovedit că testele serologice, precum ELISA pozitivă, pot identifica leziunile viabile, omise la CT, dar confirmate apoi prin IRM cerebral la pacienți cu calcificate aparente [199].

Există pacienți ce sunt serologic seropozitivi, însă care nu manifestă modificări clinice.

În studiul lui Alexander A.M și alții, pe parcurs a 5 ani pacienții evaluați cu titre majorate de anticorpi împotriva *T. solium*, n-au prezentat nici o acuză [14].

De asemenea, există indivizi ce prezintă modificări compatibile cu NCC vizualizate la CT/IRM, dar fără simptome clinice. Suplimentar, sunt pacienți ce prezintă semne clinice – cel mai frecvent sindrom sunt crizele epileptice - cu modificări specifice pentru NCC la CT/IRM și sunt seropozitivi. Sunt pacienți ce se prezintă cu crize epileptice, datorate NCC, dar sunt seronegativi [131].

Schantz și colab. au determinat că testele serologice pozitive, corelate cu modificările CT specifice pentru NCC sunt mai frecvent depistate la pacienții cu crize epileptice, decât la cei fără anamneză de epilepsie (70% vs 14%; $p < .001$) [163]. Diferențele de sensibilitate ale acestor examene se pot explica prin: selecția greșită a pacienților epileptici, necunoașterea particularităților NCC și ale epilepsiei (deosebirile între crizele convulsive provocate și neprovocate) etc.

În cazul localizării cisticercilor intraocular subretinial se produce o descreștere progresivă a acuității vizuale sau a câmpului vizual, chisturile oculare pot induce vitrită, uveită și endoftalmită [123].

Pentru excluderea localizării oculare a parazitului sau pentru a clarifica geneza modificărilor oftalmologice, este necesar un examen complex oftalmologic, cu efectuarea oftalmoscopiei directe și indirecte, cu determinarea limitelor și defectelor câmpului vizual.

Alte teste ce susțin diagnosticul de NCC includ: biopsia nodulilor subcutani (dacă sunt prezenți) pentru a determina prezența parazitului [158] și radiologia sau ultrasonografia de rezoluție înaltă a mușchilor scheletali pentru detectarea chisturilor parazitare [150, 183].

La o treime dintre pacienții cu NCC analiza generală a sângelui denotă o eozinofilie.

Depistarea paraziților în examenul coprologic este indicativ pentru prezența teniazei, dar nu obligatoriu pentru diagnosticarea NCC. În cazurile meningitei cisticercotice în LCR se pot aprecia: majorarea proteinei, hipoglicorahia și pleocitoza, preponderent limfocitară. În formele parenchimoase de NCC, LCR este normal și nu este test obligatoriu [88,121,175].

1.3. Rolul predispoziției ereditare conferite de sistemele eritrocitare și leucocitare în protejarea sau inducerea maladiilor, în special a neurocisticercozei și epilepsiei

Majoritatea afecțiunilor umane sunt rezultatul interacțiunii între factorii mediului ambiant și cei genetici. În unele patologii, în special în maladiile infecțioase și inflamatorii, cauza primară o constituie cel mai frecvent agentul infecțios, toxic sau imun, însă suplimentar există o slabă, dar cert definită predispoziție ereditară.

Factorii genetici se consideră printre principalele determinante ale susceptibilității în cadrul bolilor infecțioase [105].

A fost dovedit că sistemele de antigeni eritrocitari (ABO), leucocitari (HLA) și altele pot influența apariția afecțiunii și se implică prin mecanisme genetice în evoluția bolii.

Sistemul antigenilor eritrocitari este unul dintre cele mai vechi sisteme genetic determinate cu un polimorfism expresiv (mai mult de 20 de sisteme).

Antigenul A, care marchează grupa a II-a de sânge, posedă cel mai puternic potențial antigenic și se întâlnește nu numai la oameni, dar și la animale, mai ales se depistează în cantități mari la porcine [9]. Datorită faptului, că porcinele sunt considerate singura sursă în organismul căroră se dezvoltă cisticercosă, se poate conchide că persoanele cu grupa a II-a de sânge se caracterizează prin risc sporit în dezvoltarea bolii date.

Semnificativă în acest context este și predispoziția ereditară, conferită de complexul antigen leucocitar uman de histocompatibilitate HLA (human leucocyte antigen) [153]. Sistemul HLA ocupă 1/1000 din genofondul uman și se localizează pe brațul scurt al cromozomului 6. Diversitatea genelor HLA pot predispuce sau proteja împotriva unor maladii specifice [15]. Termenii “alelă” ce semnifică o genă de un anumit tip de pe același cromozom, și termenul “haplotip”, care, la rândul său, desemnează o combinație de gene purtate de un singur cromozom al unei perechi, și care controlează sinteza unor proteine, sunt termeni genetici de bază utilizați pentru explicarea mecanismelor complexe ale sistemului HLA.

Pentru a asigura un răspuns imun eficient împotriva agentului infecțios specific, moleculele HLA trebuie să se unească cu peptidele ce derivă din microb, iar repertoriul T celular trebuie să includă multiple clone, datorate asocierii HLA-peptidă, ce, în final, ar duce la eliminarea agentului infecțios [113]. Dacă în acest proces de apărare apar imperfecțiuni, se determină și o susceptibilitate față de maladiile infecțioase.

O persoană, la care combinarea alelelor HLA cu peptidele nu este eficientă sau răspunsul limfocitelor, inițiat de legătura HLA-peptidă, nu este explicit, va fi mai puțin capabil de a rezista invaziei unui agent infecțios, comparativ cu o persoană ce nu are asemenea deficiență [113].

La pacienții la care HLA poate asigura o protecție, aceste gene selectează și stimulează T celulele, ce multiplică și elimină agentul infecțios prin producerea citokinelor inflamatorii sau

prin autodistrugerea celulelor infectate [122]. Studiile de specialitate sugerează că alelele ce conferă rezistență la infecții sunt prevalente în ariile unde patologii în discuție cauzează maladii endemice.

O rezistență majoră la infecții se determină la persoane ce sunt heterozigote pentru alelele HLA specifice, datorită faptului că persoana heterozigotă poate avea un spectru variat de peptide ce s-ar uni cu T limfocitele [39].

De menționat totuși că rolul factorilor genetici în NCC nu este suficient studiat. Însă ar fi interesant și util de a stabili existența influenței genetice, ce ar predispuce unele populații la infectarea cu *T.solium* și, printre acestea, subpopulațiile, dacă ar demonstra unele diferențe în evoluția clinică și de comportament al bolii.

Există câteva studii vizând cercetarea predispoziției genetice la infecții prin examenul alelelor sistemului HLA. Au fost raportate asocieri HLA cu afecțiuni infecțioase cum ar fi: lepra, tuberculoza și cisticercоза. Diferențele genetice ale cisticercоза *T. solium* au fost relatate în diferite țări și ele pot contribui la un polimorfism clinic printre țări [125]. La fel, variațiile genetice ale haplotipurilor HLA pot conferi un spectru clinic pleiomorfic.

Del Brutto O.H stabilește o creștere semnificativă a frecvenței antigenului A28 a clasei I a sistemului HLA (39% vs. 15%, $p=0.008$) și o descreștere a frecvenței haplotipului HLA DQw2 a clasei II (4% vs. 31%, $p=0.004$) la pacienții cu neurocisticercоза (48 de pacienți) comparativ cu grupul pacienților sănătoși (295 pacienți), cu un risc relativ de 3,5 pentru dezvoltarea bolii la indivizii ce prezintă antigenul HLA A28, conferindu-le susceptibilitate față de NCC, iar antigenul HLA DQw2 le acordă rezistență față de infecție [59].

Un alt studiu al cercetătorilor indieni V. Padma și alții [144] efectuat pe 63 de pacienți cu leziune unică, mică, conturată la CT (*SSECTL*) și crize epileptice, a examinat antigenii HLA clasa I – A, B, C și clasa II. Rezultatele preliminare au demonstrat că frecvența antigenilor HLA A11 a fost scăzută, în timp ce frecvența antigenilor HLA B63 și HLA B58 a fost majorată în grupul control. Antigenii HLA DR B1*13 și HLA DR B1*09 al clasei II a sistemului HLA s-au întâlnit mai frecvent la pacienții cu crize epileptice și *SSECTL* cu o semnificație statistică importantă [107, 108]. Aceste asocieri pot indica o susceptibilitate genetică la infecții la pacienții cu crize epileptice, în special de origine cisticercotică.

Studiile atestate arată necesitatea continuării cercetării diverselor alele ale sistemului HLA în vederea identificării și evaluării haplotipurilor, ce ar proteja unele persoane de a dezvolta NCC și consecințele acesteia, în special epilepsia datorată NCC.

1.4. Particularitățile clinice ale pacienților cu neurocisticercоза

Analogia ghețarului este adesea folosită pentru a descrie varietatea spectrului clinic al maladiilor infecțioase, în special, în cadrul cisticercozei.

În afara sistemului nervos, cisticercoza rar provoacă semne clinice datorită distrucției masive a chisturilor parazitare de către gazdă prin inițierea unui răspuns imun oportun. Semnele și simptomele clinice, așa cum a fost prezentat și mai sus, pot apărea doar la localizarea cisticercilor la nivelul SNC sau ochi [94].

Majoritatea cazurilor simptomatice prezintă manifestări clinice ușoare. Bolnavii ce se prezintă cu modificări neurologice, reprezintă vârful ghețarului [60, 134, 173, 175]. Manifestările clinice ale NCC sunt polimorfe și depind atât de numărul și localizarea chisturilor, cât și de răspunsul imun al gazdei față de parazit. În prezent există publicații privind semiologia clinică și evoluția individualizată a acestei boli.

Heterogenitatea NCC este determinată prevalent de:

- numărul leziunilor (cisticerci unici sau multipli);
- localizarea leziunilor în SNC (subarahnoidiană, intracerebrală, intraventriculară, intramedulară);
- tipul cisticercului (*C.cellulosae*, *C. racemosus*);
- stadiul biologic de dezvoltare și involuția parazitului (vezicular ori viabil, necrotic, noduli fibrocalcificați) și
- intensitatea răspunsului imun-inflamator al gazdei (reacție noninflamatorie, leptomeningită, encefalită, ependimită granulară, arteriită) [82, 191].

Regiunile endemice pentru NCC se consideră a fi țările Americii Centrale și Latine, unde tabloul clinic variază de la țară la țară. Studiile efectuate în Brazilia prezintă următorul tablou clinic: crize epileptice în 63,6% ca sindrom aparte și combinat - în 27,3% cu alte simptome ca: cefaleea în 22,7 %, dereglări psihice în 6,8%, deficit motor în 6,8%, vomă - în 6,8% și sindromul de hipertensiune intracraniană - în 4,5% [47]. Un alt studiu a cercetat pacienții cu NCC de pe întreg teritoriul Brazilului și a rezultat cu următorul tablou clinic: în 59% - crize epileptice, în 50% - cefalee/migrenă, semne de hipertensiune intracraniană - în 38%, meningită/meningoencefalită - în 25%, modificări psihiatrice - în 22%, accident vascular cerebral (*stroke*) - în 10% și în 8% - afectarea trunchiului cerebral [12].

Investigațiile recente din Peru au evidențiat prevalența crizelor epileptice la pacienții cu NCC în 78,8%, migrenă în 37,9%, deficit focal senzitiv sau motor - 16%, semne ale tensiunii intracraniene - 11,7%, meningită - 7,9 %, ataxie - 6%, modificări vizuale - 5,6%, stare mentală alterată - 4,5% și pareza nervilor cranieni - 2,8% [137]. În Mexic NCC este considerată en-

demică [84] și studiile comparative efectuate între anii 1994 și 2004 au demonstrat că frecvența NCC nu s-a majorat, însă a crescut numărul pacienților locuitori a orașului Mexico ($p=0.005$), iar formele severe de NCC s-au micșorat către 2004 ($p=.007$) [85].

Epilepsia, semnele neurologice de focar și sindromul de hipertensiune intracraniană sunt cele mai frecvente manifestări ale NCC [67]. Țările Asiei sunt susceptibile la infecția cu NCC, în special India, unde studiile efectuate, preponderent pe populația infantilă au determinat crizele epileptice drept principalul sindrom de manifestare a NCC [172], ajungând la 94,8% de cazuri, dintre care 83,7% prezentau crize focale. Semnele de tensiune intracraniană se observau în 30% de cazuri și neurodeficit focal în - 4% cazuri.

Savanții indieni au demonstrat polimorfismul clinic al copiilor cu NCC ca fiind următorul: crizele epileptice - în 86,9%, dintre care crize generalizate - 55,3% și focale - 31,6%, cefalee+/-vomă - în 63,2%, deficit focal - în 10,5% și combinarea simptomelor - în 60,5% cazuri [21]. La populația adultă crizele epileptice survineau în 62,5%, în special - crize generalizate, iar cele focale - în 20,8%, cefalee - în 37,5%, semne neurologice localizate - 16,6%, meningită - în 4,1% și demență în 1,3% cazuri [182].

Țările Africii din regiunea sub-Sahara, în special, Burundi, Tanzania, Mozambic, Kongo [22, 74, 109, 165, 187] sunt supuse riscului sporit de infectare cu cisticercoză [193]. Studiul savanților Nsengiyumva G. și alții a pus în evidență faptul că manifestarea principală a pacienților cu cisticercoză este epilepsia activă și constituie de la 78,8 % [194] până la 99,7% [142]. Crizele epileptice generalizate prevalează [75, 146] și alcătuiesc 55% și mai mult, iar cele parțiale - simple sau complexe – la 45% [142]. Alte simptome neurologice întâlnite au fost: cefaleea, deficit motor și senzitiv, afazia, sindromul cerebelar, afectarea nervilor cranieni și retard psihomotor.

Neurocisticercoză în Europa nu este o maladie endemică, fiind descrise doar 176 de cazuri din 1970 până în 2013 [78], iar conform altei surse [54] - în 779 de cazuri. O incidență sporită se atestă în Spania și Portugalia, explicată prin migrarea indivizilor din regiunile endemice. Studii efectuate în Spania descriu tabloul clinic al NCC cu predominanța următoarelor manifestări clinice: crize epileptice (73,9%), cefalee migrenoasă (39,1%) și semne neurologice de focar (26,1%) [127].

Monteiro și alții au efectuat un studiu al epilepsiei în cadrul NCC, concluzionând că cele mai frecvente tipuri de crize epileptice la pacienții cu NCC sunt cele parțiale simple în 46%, urmate de generalizate tonico-clonice în 35%, parțiale complexe în 19% cazuri. Epilepsia debutează cu o singură criză epileptică în 73% și cu crize în cluster sau status epilepticus - în 27% [132].

În Statele Unite ale Americii (SUA), datorită imigranților, patologia cisticercotică se întâlnește într-un număr destul de frecvent, manifestându-se clinic prin: crize epileptice în 79% cazuri, cefalee - în 41%, modificări vizuale - în 17%, hidrocefalie - în 11%, ataxie - 6% și psihoză - în 6% [191].

Del Brutto și alții afirmă, că paraziții sunt implicați în fiziopatologia cancerului uman. Astfel, glioblastomul multiform se întâlnește mai frecvent la pacienții cu NCC (87,5% / 48,6%). Glioză astrocitară intensă din jurul cisticercilor calcificați, de rând cu suprimarea răspunsului imun indus de aceștia, pot favoriza dezvoltarea celulelor maligne la pacienții cu NCC. Rezultatele acestui studiu sugerează, că NCC reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea gliomului cerebral [62].

Complicațiile vasculare survin la pacienții cu NCC în 5% din cazuri, manifestându-se prin infarcte cerebrale și lacunare și, mai rar, hemoragii subarahnoidiene, ce sunt bine vizualizate la CT sau IRM [56, 68]. Cauza principală se consideră angiita, care se dezvoltă în vasele bazale de calibru mic și se datorează exudatelor bazale, iar reacția inflamatorie secundară destrucției chisturilor poate intensifica procesele angiitei [68, 69].

Deregările psihice reprezintă unul din simptomele psihiatrice frecvent întâlnite la pacienții cu NCC. Depresia este depistată la pacienții cu NCC în 52,6% de cazuri, iar stările psihotice - în 14,2% [90]. În momentul activării bolii și creșterii hipertensiunii intracraniene morbiditatea psihiatrică este înaltă, în special starea depresivă. Deși cazurile de demență în cadrul NCC sunt rare, totuși deficitul cognitiv ușor este trăsătura neuropsihologică prevalentă la acești pacienți [27, 42, 95].

Prin urmare, NCC, fiind comparată cu un ghețar, deseori se prezintă clinic fără simptome și doar manifestările clinice reprezintă vârful ghețarului. Frecvent crizele epileptice sunt unica formă de manifestare a bolii, iar alte semne clinice cum ar fi cefaleea, deficitul motor sau senzitiv și modificările cognitive sunt întâlnite mai rar și variază în funcție de țară.

1.5. Crizele epileptice în cadrul neurocisticercozei

Studiile din domeniu demonstrează că crizele epileptice sunt cel mai frecvent simptom întâlnit în cadrul NCC și se urmăresc la circa 70-90% dintre pacienți [27, 35, 52, 164, 177].

Polimorfismul crizelor epileptice este heterogen și semiologia lor depinde de mai mulți factori, în special de vârsta pacientului, de modul de debut al bolii, de tipul crizei, de durata epilepsiei și de pattern-ul de evoluție a maladiei [132].

În studiul realizat de Ferreira L. S. și alții a fost evidențiată o legătură semnificativă între stadiul infectării și numărul leziunilor asupra frecvenței crizelor epileptice după inițierea

tratamentului cu preparate antiepileptice. Pacienții cu 5 și mai multe leziuni în faza activă și tranzițională au o frecvență mai înaltă a crizelor epileptice, având un prognostic nefavorabil a bolii [80]. Alți autori consideră, că nu sunt diferențe în frecvența crizelor sau în caracteristicile clinice la pacienții cu o singură leziune sau cu multiple leziuni.

Analiza multivariată a demonstrat că factorii prognostici importanți sunt tipul crizelor și vârsta de debut a crizelor. Controlul mai eficient al crizelor epileptice se urmărește la pacienții cu crizele generalizate și parțiale simple, asociat cu vârsta mai avansată de inițiere a crizelor [132].

Conform definiției emise de Comisia de Epidemiologie și Pronostic a ILAE [18, 19, 43] pacienții cu NCC pot dezvolta crize epileptice, ce pot fi categorizate în dependență de fazele de viabilitate a cisticercului. În fazele tranziționale sau degenerative crizele epileptice se pot clasa drept crize epileptice provocate simptomatice acute, datorate reacției inflamatorii a chisturilor localizate cortical/subcortical, iar în fazele active și de calcificare – crize epileptice neprovocate simptomatice recurente, datorate compresiei mecanice prin chisturile cu cisticerci viabili (faza veziculară - I) și prin calcificate (faza de calcificare IV) [34].

Rămâne incertă diferențierea fazelor active și neactive, în special în cazul depistării ambelor faze concomitent la același pacient cu NCC. De aici apare problema diferențierii crizelor epileptice provocate și neprovocate, în special, când substratul anatomic coexistă. Numai o corelare atentă a semiologiei crizelor și datelor neuroimagistice cu referință la stadiul infestării parazitare, ne ajută de a categoriza crizele ca fiind provocate (crize acute simptomatice) sau neprovocate (crize simptomatice recurente sau epilepsie) și, ulterior, stabilirea tratamentului corect și a pronosticului [70, 166].

În fazele activă sau tranzițională crizele epileptice pot fi datorate compresiei sau reacției inflamatorii [29], ce este confirmată prin contrastarea țesutului afectat la IRM și a citokinelor în lichidul cefalorahidian [155].

Deci, circa 90% din pacienții cu NCC în forma parenchimotoasă în faza activă dezvoltă crize epileptice, iar din ei – 70% fac crize focale cu sau fără generalizare secundară [29, 52].

Electroencefalografia (EEG), efectuată la pacienții cu crize epileptice datorate NCC, este patologică în circa 50-70% cazuri [189, 191]. O corelare între datele EEG și localizarea leziunilor la CT se determină în 15-30 % cazuri, iar între tipul crizei și abnormalitățile la EEG se determină corespondență între 7-20% [52, 61, 64]. Studiul medicilor din Los Angeles a demonstrat, că EEG patologic se întâlnește în 50% cazuri la pacienții cu formă activă și mixtă, iar pacienții cu calcificate prezintă EEG normal [40].

Prezența descărcărilor epileptiforme la EEG, ne poate sugera existența formei active de NCC [37]. Se presupune, că în cazul calcificatelor intracerebrale doar la 50% are loc congruența modificărilor clinice și datelor EEG și nu întotdeauna putem determina locul focarului epileptic [170], iar modificările EEG nu depind de numărul leziunilor, ci de localizarea și viabilitatea chisturilor și răspunsul imun al gazdei [40].

În faza inactivă (de calcificare) crizele epileptice se dezvoltă în urma formării gliozei sau edemului perilezional în jurul calcificatelor, cuantificate la examenul neuroimagic, în special la IRM dinamic cu contrast [104]. Au fost evaluate trei studii ce au vizat riscul recurenței crizelor epileptice pe parcurs a 12-24 de luni a perioadei de rezoluție a granulomei solitare cisticercule (GSC) în corelare cu durata administrării terapiei antihelmintice. În fiecare dintre studii s-a dovedit, că anume calcificatele reziduale sunt factorul de risc major pentru recurența crizelor epileptice [102, 179, 184] și acești pacienți necesită tratament antiepileptic de lungă durată.

Calcificatele cerebrale singulare sau multiple reprezintă un potențial important epileptogenic, ce se datorează edemului perilezional din perimetrul calcificatelor, vizualizat în secvențele IRM-T2. Edemul în jurul leziunilor calcificate poate fi un răspuns inflamator, cauzat de antigenii eliminați din aceste leziuni [138]. Reacția inflamatorie cronică poate fi prezentă pe parcursul anilor și poate avea un rol important în patofiziologia epilepsiei focale în cadrul NCC, servind drept focar epileptogen cronic [111, 135].

Unele studii retrospective sugerează, că prezența semnalului hiperintens residual în jurul cisticerculei, demonstrat în imaginile IRM-T1, este asociat cu recurența crizelor epileptice după sistarea tratamentului antiepileptic la pacienții cu GSC [13].

A fost enunțată ideea, că semnalul rezidual abnormal prezentat prin tehnicile de transfer magnetizat imagistic, reprezintă glioză perilezională, ce se manifestă prin neurodegenerare, proliferare microglială, depozitare de *b-amyloid* și astroglioză și se consideră un factor de prognostic nefavorabil în evoluția pacienților cu epilepsie [49].

Fenomenul gliozei perilezionale conduce la menținerea crizelor epileptice și la modificarea strategiilor de tratament, ce implică o durată mai lungă de utilizare a preparatelor antiepileptice și manifestă un prognostic mai rezervat.

S-a determinat, că la pacienții ce dezvoltă crize epileptice, în special, în fazele coloidală, granulară și de calcificare - se atestă mărirea permeabilității barierei hematoencefalice și sporirea nivelului metaloproteinazei-9 (MMP-9) în ser [103], ceea ce poate crește riscul recurenței crizelor în aceste faze [186].

Neclară se poate contura și situația pacienților ce prezentau crize epileptice, inclusiv și în cazul când la IRM de perfuzie nu se determina edem perilezional în jurul calcificatelor intracerebrale. În urma studiului cercetătorilor indieni Gupta R.K și alții s-a determinat un polimorfism semnificativ al genei MMP-9 (R279Q), fapt care explică diferențele modificărilor la IRM de perfuzie la pacienții cu crize epileptice [103, 104].

Potențialul epileptogen al leziunii depinde de localizarea intracerebrală a focarelor infecțioase, deoarece este cunoscut faptul, că unele zone ale creierului sunt mai susceptibile în producerea descărcărilor epileptiforme decât altele. În cadrul calcificatelor focale cortico-subcorticale cele mai frecvente tipuri de crize epileptice se consideră crizele focale simple motorii cu sau fără generalizare secundară. Localizarea calcificatelor în lobi frontalii, în joncțiunea dintre substanța cenușie și albă este cea mai frecventă localizare, observată în evaluările clinice și radiologice. Această predilecție posibil este datorată traseului preferențial a chisturilor cisticercuale către lobi frontalii din contul fluxului sanguin cerebral sporit [170].

Nu s-a stabilit până la moment o corelare certă între apariția leziunilor tisulare datorate cisticercului și severitatea epilepsiei. De exemplu, pacienții cu un calcificat intracerebral pot prezenta crize epileptice severe refractare la tratament, iar pacienții cu multiple chisturi sau calcificate - pot să nu dezvolte crize. Aceste particularități cer de a fi în continuare studiate și monitorizate.

Studii recente demonstrează asociere în circa 40% între scleroza hipocampală (SH) și cisticercoză, în special la pacienții cu leziuni calcificate și anamneză de epilepsie a lobului temporal, cu debut precoce al crizelor epileptice și epilepsie refractară la tratament [117].

Alte studii au scos în evidență diferențele profilului clinic la pacienții cu NCC și SH și separat doar SH [151]. Pacienții cu NCC asociată cu SH nu prezintă în anamneză convulsii febrile sau careva maladii înainte de vârsta de 5 ani; sunt mai înaintați în vârstă la debutul crizelor parțiale complexe (≤ 45); prezintă frecvent crize epileptice în cluster și au descărcări epileptiforme interictale bitemporale la evaluarea prechirurgicală.

Strategiile de tratament, prin urmare, vor fi diferite de tactica chirurgicală în SH separată și vor cuprinde în afară de amigdal-hipocampectomia clasică, încă și exereza focarelor de calcificate.

Studii avansate privind asocierea între NCC și SH au presupus posibilitatea dezvoltării activității electrice în hipocamp prin intermediul fenomenului de "kindling" (ro. inițiere), iar crizele epileptice prolongate în cadrul NCC pot deveni un *trigger* în instituirea SH [174]. Se sugerează ideea afectării directe a hipocampului de un răspuns inflamator datorat granulomei cisti-

cercle localizate în vecinătate sau calcificatelor localizate nemijlocit în structurile hipocampului.

Rolul epileptogenic al cisticercului se datorează răspunsului inflamator ce îl induce parazitul. Helminții induc răspuns humoral și celular, rezultând dintr-o balanță delicată a răspunsului imunologic a receptorilor Th1 și Th2 în cadrul infecției.

Se presupune că răspunsul receptorilor Th2 este asociat cu paraziții viabili, iar răspunsul receptorilor Th1 duce la distrugerea parazitului și inițierea formării granulomelor, caracteristice pentru majoritatea infecțiilor cerebrale parazitare cronice [154].

Rolul major în menținerea granulomelor cronice îl au Th2 receptorii, determinând o cascadă imunologică cu creșterea factorilor proinflamatori – interleucinelor (în special Il-4, Il-5, Il-9, Il-10 și Il-13), inducerea Ig E, activarea euzinofilelor și mastocitelor - jucând un rol important în epileptogeneză [121]. Prin urmare, NCC asociată cu scleroza hipocampală se întâlnește în circa 40%, iar tactica de tratament va fi alta decât în cazul SH separat.

1.6. Criteriile de diagnostic în neurocisticercoză

Luându-se în considerare cercetările efectuate până atunci, în 1996 au fost propuse criteriile de diagnostic pentru NCC bazate pe evaluarea obiectivă a datelor clinice, radiologice, imunologice și epidemiologice [65].

Practica medicală a demonstrat că aceste criterii s-au dovedit a fi utile în diagnosticul acestei boli în cauză și aceasta a dus la sporirea interesului pentru specificul unora dintre ele. Peste 4 ani de experimentare, unii autori consideră aceste criterii prea complexe, atât pentru diagnosticul pacienților cu NCC, cât și pentru cei cu formele musculare și cutanate de cisticercoză. În afara SNC, cisticercoză, rareori, se manifestă fenotipic și clinic nu este relevantă. Totuși, mult mai practice și mai bine definite par a fi criteriile atribuite doar diagnozei de NCC.

În timpul întâlnirii de consensus asupra NCC din august 2001 în Lima, Peru o serie de experți au convenit asupra criteriilor revăzute și formulate mai exact, precum și considerate mai stringente în diagnosticul NCC.

La fel ca în publicația originală, criteriile reînnoite se includ în patru categorii – absolute, majore, minore și epidemiologice – stratificate în baza importanței lor diagnostice individuale [53]. Interpretarea acestor criterii se realizează prin două categorii de certitudine ale diagnozei – definitivă și probabilă [58]. Totuși, trebuie să subliniem că respectivele criterii vizează mai mult forma parenchimotoasă a NCC, iar cazurile practice de forme extraparenchimotoase rămân fără o confirmare certă.

În 2016 sunt publicate criteriile noi de diagnostic pentru NCC [32], care includ categoriile de criterii stabilite anterior [65].

Diagnosticul clinic se bazează pe principalele manifestări clinice în NCC, în cazul localizării paraziților parenchimatosis: crizele epileptice, cefaleea, mai puțin deficitul focal și manifestările psihice [32, 38], iar cu localizare extraparenchimatosisă - sindromul de hidrocefalie [32, 82, 83].

Criteriile imunologice sunt bazate pe efectuarea testului imunoenzimatic ELISA (sau EITB) pentru depistarea anticorpilor împotriva *T. solium* în ser pentru formele parenchimatosisă, iar pentru cele extraparenchimatosisă – în LCR [50, 71, 73].

Criteriile imagistice se bazează pe prezența modificărilor specifice pentru NCC, în cadrul formei parenchimatosisă - leziunile chistice parenchimatosisă cu diagnostic patologic (demonstrat prin biopsie cerebrală) [77], leziunile chistice solitare sau multiple, dintre care cel puțin una se prezintă cu scolex în interiorul leziunii la CT sau IRM; leziunile chistice multiple fără scolex în interiorul leziunii, combinate cu alte criterii [32], prezența leziunilor intracranieine în diverse stadii evolutive – a calcificatelor și a leziunilor intracerebrale, prezența unui calcificat sau vezicule sau chist în faza degenerativă, combinat cu alte criterii [32], calcificatele parenchimatosisă rotunde, solide, dense, supratentoriale, cu diametrul de 1-10 mm, în absența altor patologii (deregări metabolice, malformații vasculare, neoplasme intracranieine, anomalii congenitale și infecții).

În cadrul formei extraparenchimatosisă se includ următoarele criterii imagistice: leziunile chistice extraparenchimatosisă cu diagnostic patologic (demonstrat prin biopsie cerebrală) [77], chisturile extraparenchimatosisă solitare sau multiple, dintre care cel puțin în interiorul unui chist se determină scolex în imagini speciale IRM, leziunile chistice extraparenchimatosisă fără scolex în interior, combinate cu alte criterii [32].

Criteriile epidemiologice selectează persoanele susceptibile pentru NCC, stabilind dacă indivizii trăiesc în regiuni endemice sau frecvent vizitează țările, unde cisticercosisă este răspândită.

1.7. Managementul și strategiile terapeutice în neurocisticercosisă

Data fiind heterogenitatea patologică și clinică al NCC, în special datorată implicării spațiilor parenchimale și extraparenchimale, numărului și formei parazitului, extinderii degenerării și inflamației asociate, managementul pacientului pare a fi la fel de polimorf și individualizat [28, 95, 97, 116, 149]. Tratamentul NCC presupune combinarea preparatelor antihelmintice, a chirurgiei și terapiei simptomatice [17, 136].

Tratamentul specific pentru neurocisticercoză include terapia antihelmintică cu preparate sensibile pentru neuroinfecția dată. Principalele preparate utilizate sunt: albendazole și praziquantel, care esențial au modificat prognoza pacienților cu neurocisticercoză [97, 176].

Aceste medicamente determină inhibarea polimerizării tubulinei în microtubuli, întreruperea metabolismului helmintic, inclusiv depleția rezervelor energetice, ceea ce determină imobilizarea și apoi uciderea helminților sensibili la acțiunea sa, reduc riscul infecției cerebrale și îmbunătățesc evoluția clinică a bolii la majoritatea pacienților [60, 61].

Dacă cisticercii sunt expuși concentrațiilor majorate de *praziquantel* menținute pe parcurs a 6 ore prin 3 prize individuale de 25 - 30 mg/kg la interval de 2 ore, aceasta poate fi suficient pentru a distruge parazitul [57, 97]. Datele studiilor au încurajat aplicarea acestei scheme de tratament cu optimizarea ei prin administrarea concomitentă a cimetidinei și a dietei bogate în carbohidrați, ce au majorat nivelele plasmatiche ale *praziquantelului* și au sporit eficacitatea lui clinică fără efecte adverse grave [119].

Șase studii efectuate pe baza datelor din *PubMed Database*, *Cochrane Database of Controlled Trials*, referitor la eficacitatea comparativă a preparatelor antihelmintice *albendazole* și *praziquantel* au demonstrat eficacitatea mai înaltă a *albendazolului* în dispariția totală a chisturilor (335 pacienți în 6 studii, OR = 2.30, 95% CI 1.06-5.00) și asupra controlului crizelor epileptice comparativ cu *praziquantelul* (156 pacienți în 4 studii, *incidence rate ratio* = 4.94 (ro. rata incidenței), 95% CI 2.45-9.98) [128].

O meta-analiză a răspunsului la preparatele antihelmintice la pacienții cu NCC concluzionează un efect modest a tratamentului NCC în cazul chisturilor viabile, în special riscul mic pentru recurența crizelor epileptice la pacienții cu chisturi coloidale și reducerea ratei crizelor epileptice generalizate la pacienți cu chisturi veziculare și un efect relativ mic al tratamentului cisticidal asupra modificărilor imagistice cu OR <2,2 (1,10-5,01) [63].

Reviul bazei de date *Cochrane* a rezumat faptul că probele efectuate la pacienții adulți cu NCC cu chisturi viabile au arătat că *albendazolul* poate reduce numărul leziunilor, dar nu se precizează dozele definitive și durata tratamentului. [11].

Publicațiile recente a studiilor randomizate, placebo controlat asupra tratamentului adulților cu *albendazole* și cură scurtă cu corticosteroizi a pacienților cu 20 sau mai puține chisturi parenchimotoase viabile și anamneză a crizelor epileptice a demonstrat beneficiu clinic de lungă durată și decreșterea numărului de crize epileptice generalizate și o decreștere nesemnificativă a tuturor tipurilor de crize epileptice după tratament [92, 100, 178].

Studiul cercetătorilor din India, realizat pe parcurs a 8 ani, și având ca subiect de examinare 300 de pacienți, divizați în două grupuri: grupul ce a primit *albendazole* cu *dexamethazonă* și medicație antiepileptică și grupul pacienților doar cu tratament antiepileptic, a demonstrat că efectele *albendazolului* în combinație cu tratamentul antiepileptic nu au fost mai bune decât medicația antiepileptică separată. Pacienții din primul grup au suportat efecte nedorite, cum ar fi, lipsa controlului asupra crizelor epileptice, apariția encefalopatiei, spitalizări recurente, rezolvarea leziunilor parazitare prin apariția calcificatelor și prețul majorat al tratamentului [48].

Studiile recente ale Academiei Americane de Neurologie revizuiind *Medline*, *EMBASE*, *LILACS* și *Cochrane Database* din anul 1980 până în 2008, revizuite în 2012, rezultă în identificarea a 10 studii *Class I* sau *Class II* asupra preparatelor antiparazitare, administrate cu sau fără corticosteroizi în tratamentul NCC. Concluziile primare au fost că *albendazole* plus *dexamethazone* sau *prednisolone* pot fi considerate pentru adulți și copii cu neurocisticercoză preparate ce descresc numărul leziunilor active în studiile neuroimagistice (*Level B* ro. Nivel B) și reduc frecvența crizelor epileptice pe o durată lungă (*Level B* ro. Nivel B) [17].

Pentru pacienții cu calcificate s-a stabilit că terapia antihelmintică nu joacă nici un rol, datorită faptului că chisturile sunt moarte. Studiile recente ce au demonstrat prezența contrastării și edemului în jurul chisturilor calcificate pune în discuții utilizarea preparatelor antiinflamatorii [93].

Unele cercetări au raportat că preparatele antihelmintice pot fi efective în formele extra-parenchimotoase, iar alte studii demonstrează eșecul tratamentului chiar și utilizând chiar doze mari de *albendazole* [83]. Într-un studiu dublu-orb placebo-controlat, dispariția chisturilor extra-parenchimotoase cu *albendazole* nu a fost evidentă [33].

Efectivă în cadrul hidrocefalei și a localizării intraventriculare a chisturilor poate fi considerată intervenția neurochirurgicală prin instalarea șuntului ventriculoperitoneal [26].

Există pacienți care pot utiliza preparate antihelmintice doar individualizat și cu precauție, în special pacienții cu chisturi subarahnoidiene gigante sau cu chisturi ventriculare, în special localizate în ventricolul IV, care în urma distrucției masive a chisturilor pot provoca hidrocefalie ocluzivă, infarcte cerebrale și chiar moartea [93, 98].

Prin urmare, tratamentul antiparazitar curent este efectiv în 1/3 cazuri pacienți cu NCC cu localizare parenchimotoasă. Terapia antihelmintică curentă ajută la tratarea infecției doar în 1/3

dintre cazurile de NCC parenchimotoasă cu chisturi viabili [38]. Cercetările ulterioare vor fi îndreptate spre a soluționa optim cazurile dificile ale NCC parenchimotoase și extraparenchimotoase.

Pentru majoritatea pacienților cu NCC crizele epileptice sunt controlate cu un singur preparat anticonvulsivant [52, 93, 132, 176]. Majoritatea acestor pacienți pot discontinua medicația antiepileptică (MAE) și crizele epileptice nu recurează [51, 178]. Crizele epileptice recurente se dezvoltă la pacienții cu calcificate sau cu leziuni multiple [25, 48, 49, 98, 136, 185].

Există date ce sugerează ideea că pacienții cu chisturi viabile trebuie să primească terapie antihelmintică pentru a controla ulterior crizele epileptice [52, 93]. Au fost efectuate 3 studii referitor la recurența crizelor epileptice la pacienții cu calcificate [102, 179, 185].

Odds ratio pentru recurența crizelor epileptice la pacienții cu calcificate a fost 18,1 (95% CI, 7.8–41.9; $p < 0.0001$). În toate 3 studii a fost examinat riscul recurenței crizelor epileptice fiind în tratament cu MAE de durată scurtă (6 luni) și durată lungă (12–24 luni). Recurență înaltă a crizelor epileptice s-a observat la pacienții cu calcificate, ce au utilizat cura scurtă de MAE. Reducerea absolută a riscului (eng. *absolute risk reduction* (ARR) pentru cura lungă de MAE a fost 0.20 (în comparație cu reducerea relativă a riscului (eng. *relative risk reduction* (RRR) de 0.36)).

În cazul calcificatelor, durata tratamentului trebuie să fie prelungită [169], conform datelor recente, cu cel puțin 2 ani, luându-se în considerare factorii de risc, care nu permit sistarea preparatelor: anamneza de status epilepticus, controlul neeficient al crizelor epileptice pe parcursul tratamentului, glioză perilesională confirmată imagistic, scleroza hipocampală, leziuni calcificate și persistența activității paroxismale la EEG [25].

Alegerea preparatului antiepileptic este determinată de preferințele și caracteristicile individuale, efectele adverse ale MAE și disponibilitatea pe piață și costul preparatului ales. Există puține trialuri ce ar compara diverse preparate antiepileptice la pacienții cu NCC [110].

Majoritatea preparatelor antiepileptice sunt disponibile în țările unde se întâlnește cisticercocoză, însă selectarea unui preparat anticonvulsivant depinde și de reacțiile alergice și de interacțiunea cu preparatele anticisticercocale [115, 168].

Fenitoina și *carbamazepina* interacționează cu *praziquantelul* și *albendazole sulfoxide*, reducându-le nivelul semnificativ [115, 128]. O soluție ar fi utilizarea pe parcursul tratamentului antihelmintic a unor preparate antiepileptice noi, ce nu modifică concentrația preparatelor antiepileptice, iar după finisarea curei cu preparate antiparazitare – trecerea la MAE convențională

[167]. Prin urmare, majoritatea pacienților cu NCC primesc preparate antiepileptice în monoterapie și au prognostic favorabil în privința rezolvării epilepsiei.

În lume au fost efectuate mai multe studii referitor la utilizarea și eficacitatea preparatelor antiinflamatorii, în special, corticosteroizii. Un studiu randomizat *open-label* a 100 de adulți cu granulomă cisticercală solitară a evidențiat o eficacitate înaltă a utilizării *prednisolonei* (68.1%) comparativ cu grupul ce a primit numai monoterapie antiepileptică (60.9%) ($p < .05$) [112]. Alt studiu *open-label* a demonstrat o eficacitate sporită a tratamentului și o scădere a riscului de recurență a crizelor epileptice la pacienții tratați cu *prednisolone* comparativ cu cei ce nu au primit *prednisolone* [124].

Studiul savantului indian Singhi P. recomandă utilizarea *prednisolonei* orale 2 mg/kg/zi cu 2–3 zile înainte de a începe albendazole și de continua 3–4 zile pe parcursul tratamentului cu preparate antihelmintice [167, 169].

Prin urmare, terapia antiinflamatorie poate micșora inflamația în jurul leziunilor parazitare și astfel poate micșora riscul recurenței crizelor epileptice.

1.8. Studiarea problemei neurocisticercozei în Republica Moldova

În monografia sa Salganic E., încă în anul 1967 descrie cisticercоза cerebrală în Moldova, bazându-se pe studiul clinico-patomorfologic a pacienților cu NCC [10]. Autorul a prezentat o clasificare clinică, care avea la bază modificările clinice de evoluție a bolii, modificările în statutul neurologic, starea sferei psihice, modificările la fundul de ochi, datele radiologice, modificările în analiza generală a sângelui, în lichidul cefalorahidian, de asemenea și modificările bioelectrice ale creierului. Clasificarea includea 5 forme clinice, cum ar fi: forma epileptică, hipertensiv-hidrocefală, pseudotumorală, pseudoparalitică și forma cu modificări ale circulației vasculare cerebrale.

În anul 1999 problema NCC a prins iarași viață în lucrarea savantului St. Groppa și alții [3], care arată prezența NCC în Republica Moldova pe un lot de 14 pacienți.

Acest studiu demonstrează că manifestarea principală a NCC rămân a fi crizele epileptice, preponderent crizele epileptice parțiale, iar examenul EEG localizează leziunea neuronală reversibilă sau ireversibilă. În anul 2000 apar recomandările metodice [4], iar în 2001 - prima publicație vizînd determinarea diagnozei de NCC cu ajutorul tomografiei computerizate, efectuată în RM: aceasta stabilește că doar 5,52% din 543 de persoane examinate au corespuns criteriilor imagistice de [1]. În 2003 apare prima lucrare din Republica Moldova extinsă pe plan internațional, ce a vizat aspectul molecular-genetic al pacienților cu NCC - studiu efectuat pe un

lot de 15 pacienți [2, 101]. A fost efectuat studiul molecular-genetic a haplotipurilor sistemului HLA și evaluate în premieră, în special haplotipurile HLA DQA1 și HLA DQB1.

Datele preliminare au dovedit că haplotipul HLA DQA1 0301 se întâlnește mai frecvent la pacienții cu epilepsie fie datorată NCC fie epilepsiei post-traumatice (12.5% versus 6.2%) ($p=0.004$), iar haplotipul HLA DQB1 0201 se întâlnește preponderent în grupul pacienților cu epilepsie datorată NCC (15.4% versus 10.7% și 9.2%) ($p < .05$ and $p=0.01$). Acest fapt a sugerat ideea, că există anumite haplotipuri a sistemului HLA, ce pot predispuce la dezvoltarea epilepsiei pe fundal de NCC. Lucrările ulterioare efectuate au dezvoltat cercetările începute, aducând informații și rezultate interesante și importante din punct de vedere practic [5, 6, 7, 8].

1.9. Concluzii la capitolul 1:

1. Cisticercоза sistemului nervos central se consideră una dintre cele mai importante afecțiuni neurologice de origine parazitară la om și constituie o cauză majoră ce determină dezvoltarea epilepsiei, cauzând consecințe profunde sociale, fizice și psihologice

2. Testele serologice, cum ar fi ELISA în ser și LCR, prezintă o sensibilitate de 75% și, respectiv, 86%, iar specificitatea este de 75,3% pentru determinarea NCC. Examenul imagistic în combinație cu testele serologice pozitive crește sensibilitatea la 94%, cu excepția pacienților cu un singur chist sau calcificate, unde ea este de doar 28%.

3. Studiile ce vizează predispunerea genetică la infecții prin examenul alelelor HLA au demonstrat că există antigeni ce conferă susceptibilitate față de NCC (HLA A28) și, viceversa, antigeni ce acordă rezistență față de infecție (HLA DQw2). Totodată au fost identificați antigeni ce pot fi indicatori ai susceptibilității genetice la infecții și epilepsie (HLA DR B1*13 și HLA DR B1*09).

4. Crizele epileptice se urmăresc în circa 90% din cazuri la pacienții cu NCC în forma parenchimotoasă în faza activă, iar dintre aceștia – 70% fac crize focale cu sau fără generalizare secundară.

În faza inactivă (de calcificare) crizele epileptice se dezvoltă în urma formării focarelor cronice epileptogene, datorate gliozei sau edemului perilezional în jurul calcificatelor, ceea ce implică o durată mai lungă de utilizare a preparatelor antiepileptice cu un prognostic mai rezervat.

5. Datorită heterogenității patologice și clinice al NCC managementul tratamentului pacientului este la fel de polimorf și individualizat. Tratamentul antiparazitar curent este efectiv în 1/3 cazuri de pacienți cu NCC cu localizare parenchimotoasă cu chisturi viabili, și nu prezintă succes în

cazul pacienților cu calcificate inerte. Majoritatea pacienților cu NCC ce primesc preparate antiepileptice în monoterapie au prognostic favorabil în privința tratării epilepsiei.

6. Cercetări ce vizează problema NCC, în speță managementul de caz, demonstrează că problema este puțin studiată și raportată în literatura de specialitate la nivel național și al statelor vecine (România, Ucraina).

2. MATERIALELE ȘI METODELE

2.1. Metodologia de calcul a loturilor

Pentru realizarea scopului și obiectivelor descrise în introducerea lucrării a fost planificat un studiu caz-control, prospectiv. Volumul reprezentativ al cazurilor incluse în cercetare este calculat conform formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (1.1)$$

unde:

P₀ reprezintă proporția pacienților cu epilepsie confirmată, datorată cisticercozei, conform datelor din literatura de specialitate, P₀=0,4 [Carpio A., Romo M.L. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. Arq Neuro-Psiquiatr, 2014, 72(5):383-390].

P₁ reprezintă proporția calculată conform formulei:

$$P_1 = (P_0 \times RP) / (1 + P_0 \times (RP - 1))$$

RP reprezintă probabilitatea rezultatului specificat de cercetător

$$P = (P_0 + P_1) / 2$$

Z_α este valoarea tabelară pentru un prag de semnificație α de 5%, respectiv indicatorul prezentat în formula generală Z_α este de 1,96

Z_β este valoarea tabelară pentru o putere statistică a comparației β de 95%, respectiv indicatorul prezentat în formula generală Z_β este de 1,65

f reprezintă riscul de abandon ce este specificat de către cercetător (10%) = 0,1

Dupa identificarea valorii fiecărui element al formulei generale, înlocuim datele și obținem următorul rezultat:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 * (1.96 + 1.65)^2 * 0,58 * (1 - 0.58)}{(0.4 - 0.77)^2} \quad (1.2)$$

$$n = 52 \text{ cazuri}$$

Astfel în lotul de cercetare (pacienți cu neurocisticercoză) se includ minim 52 de pacienți, respectiv în lotul de control (pacienți fără neurocisticercoză) este inclus același număr de pacienți. Volumul final al fiecărui lot inclus în studiu a fost de 60 cazuri.

2.2. Descrierea lotului de cercetare

În cadrul studiului dat au fost examinați 543 de pacienți cu epilepsie, dintre care 250 au fost suspecți la neurocisticercoză. Selectarea pacienților a fost efectuată prin câteva modalități:

- adresarea pacienților cu acuzele specifice maladiei (crize epileptice, cefalee sau alte semne, cum ar fi: deficit motor, declin cognitiv) în secțiile de neurologie sau neurochirurgie ale Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență (CNȘPMU) și ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN);
- selectarea pacienților în urma efectuării CT sau IRM cerebral, cu depistarea modificărilor specifice absolute, înalt sugestive sau compatibile maladiei, conform criteriilor de diagnostic revizuite [32, 58, 66] (chisturi veziculare cu scolex/sau fără în interior, leziuni inelare și/sau nodulare unice sau multiple, calcificate parenchimotoase rotunde și mici);
- selecția pacienților în urma testelor serologice pozitive (titrul majorat comparativ cu normele standardizate).

În lotul de cercetare au fost incluși 60 de pacienți diagnosticați cu neurocisticercoză. Acest lot a fost ulterior divizat convențional în două grupuri:

- Lotul de cercetare 1, grup I – 34 de pacienți cu neurocisticercoză, care au manifestat crize epileptice/epilepsie
- Lotul de cercetare 1, grup II – 26 de pacienți cu neurocisticercoză fără epilepsie.

Lotul de control (sau lotul 2) a fost constituit din 60 de subiecți sănătoși din populația generală, la care au fost efectuate studiile genetice (examenul haplotipurilor sistemului HLA).

Pentru selectarea riguroasă a pacienților incluși în studiu au fost elaborate și aplicate criterii speciale de includere și excludere.

Criterii de includere în cercetare:

1. Consimțământul informat al pacientului.
2. Vârsta mai mare de 16 ani.
3. Modificările specifice confirmate prin examen imagistic CT/IRM
4. Modificările specifice confirmate imagistic și dovedite serologic.

Criterii de excludere din cercetare:

1. Refuzul pacientului de a semna acordul informat
2. Vârsta sub 16 ani.
3. Lipsa modificărilor specifice la CT/IRM
4. Pacienți cu modificări specifice confirmate imagistic, dar de altă etiologie.

Criterii de includere în lotul de control:

1. Consimțământul informat al pacientului.
2. Vârsta mai mare de 16 ani.
3. Caz selectat aleator fără confirmarea NCC și epilepsie la examenul medical.

2.3. Etapele de lucru și design-ul studiului

Conceperea și dezvoltarea spațio-temporală a cercetării a fost orientată conform etapelor de lucru în cadrul studiului. Divizarea pe etape bine definite a asigurat continuitatea logică a desfășurării activităților individuale.

Stabilirea unor repere certe de finalizare a unei etape de lucru și inițierea etapei ulterioare a permis structurarea corectă a unui complex de procedee diferite ca direcție și volum.

Astfel studiul curent a fost organizat în cinci etape principale, consecutive, desfășurate în timp dedicat sau cu o suprapunere parțială, dar care au fost strict definite prin repere de inițiere și încheiere.

Inițiat în anul 2001, după pregătirea prealabilă și analiza resurselor bibliografice (ca **prima etapă**), la studiu s-a continuat cu un lucru considerabil de acumulare a datelor primare, care au și constituit baza investigației, unitatea simplă a cercetării fiind pacienții diagnosticați cu NCC, iar informațiile despre fiecare pacient au fost înregistrate într-o bază de date.

S-au descris și s-au inclus în lotul informativ 639 de aspecte distincte pentru fiecare caz.

Etapa **următoare** s-a constituit din procesarea și analiza biostatistică a datelor acumulate, care s-au efectuat atât pe însuși parcursul acumulării datelor, cât și în **perioada ulterioară**, dat fiind că și corectitudinea, și gradul de completare a datelor au o importanță primordială pentru obținerea unui rezultat pozitiv și realizarea obiectivelor propuse.

Obținerea rezultatelor preliminare cu ajustarea acestora la scopul și obiectivele stabilite inițial, ulterior cu prezentarea rezultatelor finale, au constituit **etapele de încheiere** a cercetării.

Proiectarea în timp a studiului este redată în figura 2.1.

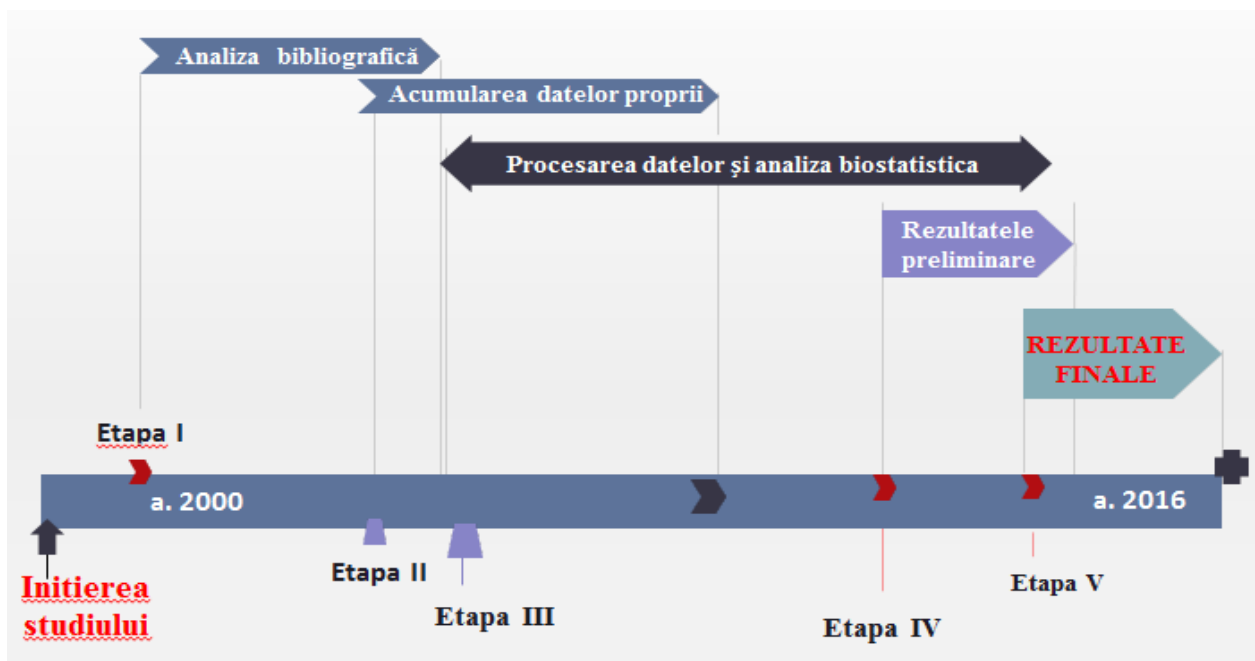


Figura 2.1. Proiectarea cronologică a etapelor cercetării

Un element foarte important al studiului a fost design-ul cercetării. Acesta a inclus orientarea țintă a elementelor cantitative și calitative (ca părți componente distincte) în desfășurarea generală a investigației.

Coordonarea cu metodologia cercetării, precum și cu instrumentele și metodele aplicate (atât de analiză, cât și clinice/paraclinice/instrumentale), au permis obținerea unor rezultate certe, dar și formularea concluziilor în conformitate cu obiectivele stabilite.

Prin elaborarea design-ului cercetării, a fost posibilă observarea relațiilor dintre elementele cercetării (loturile, instrumentele etc.) și coordonarea dirijată a proceselor de studiu. Design-ul cercetării este redat în figura 2.2.

Design-ul studiului

**Pacienții suspecți la neurocisticercoză
(n=250)**

Anamneza
Examenul neurologic, somatic și neuropsihologic
Examenul neuroimagic
Examenul de laborator: serologic, imunologic
Examenul neurofiziologic
Examenul oftalmologic

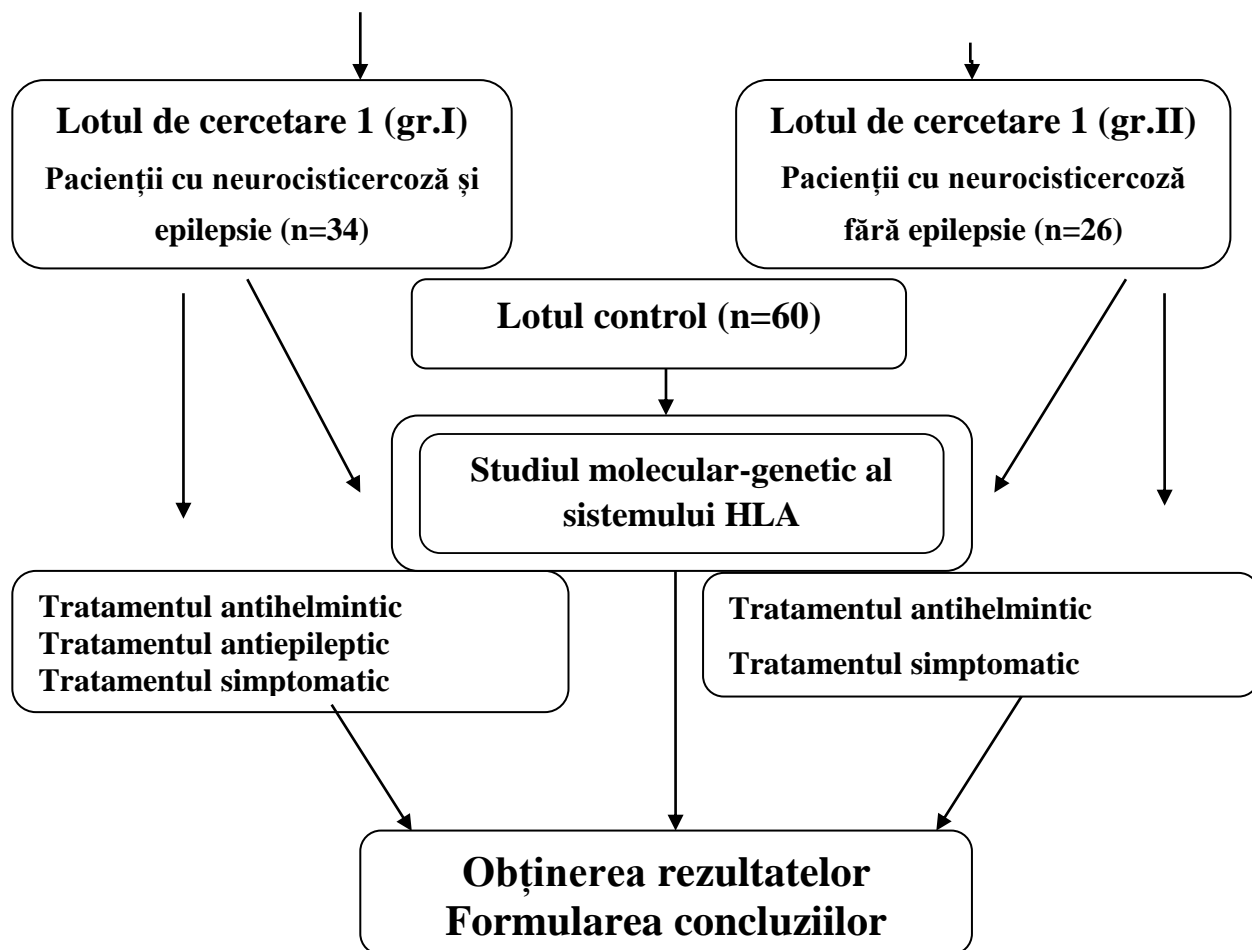


Figura 2.2. Design-ul cercetării

Odată elaborate, instrumentele prezentate, pe lângă valoarea lor teoretică, au facilitat următoarele aspecte practice ale studiului propus:

- Implicit au ajutat la punerea în perspectivă a cercetării proprii;
- Au formulat o serie de întrebări la care s-au adus răspunsuri argumentate pe parcursul studiului, direct prin activitate științifico-practică ori prin alte tehnici și instrumente;
- Au facilitat înțelegerea unor anumite probleme (încadrarea în timp, gradul de acoperire cu rezultate esențiale, metodologia corect atribuită tipului cercetării etc.).

Scopul urmărit prin tehnicile descrise a fost obținerea unor serii de informații sau date care trebuie interpretate corect. O analiză complexă a informațiilor obținute, obligatoriu trebuie să înceapă cu organizarea și structurarea acestora, în ordinea logică expusă în cronologia și design-ul cercetării, dar și în fișa de examinare aplicată în funcție de criteriile cele mai relevante

pentru cercetarea propriu-zisă. Odată structurate, informațiile astfel sintetizate au fost analizate cu ajutorul a diverse instrumente de analiză biostatistică, matematică etc.

2.4. Metodele de acumulare a datelor

O metoda fundamentală de acumulare a datelor a fost observarea elementelor cercetate (fișa de examinare), care a permis culegerea datelor empirice, aceasta fiind aplicată ca element științific în practica medicală zilnică. În cadrul studiului, observația a fost o metodă strict planificată, ghidată de scopul cercetării și obiectivele stabilite, iar pentru aceasta a fost proiectată conform unor reguli strict stabilite și verificate. Fișa de examinare a unui pacient cu NCC (cu epilepsie și fără) a fost elaborată pe baza fișei de examinare a unui pacient cu epilepsie (brevet de inovație nr.3769, Aleinikov (Gorincioi) N. ș.a., 2001), care a fost completată, tipizată, elaborată pentru fiecare unitate de observație a unui pacient NCC (cu epilepsie) și a unui pacient cu NCC (fără crize epileptice).

- Fișa standard de examinare a inclus:
- datele generale ale pacientului (numele, prenumele, domiciliul, locul de lucru, data adresării curente);
- anamnestical social (sexul, vârsta, starea socială);
- aspectele epidemiologice (călătorii, contactul direct sau indirect cu carnea de porcine, alimentarea);
- istoria medicală a pacientului (anamneza maladiilor suportate, anamneza alergologică, prezența/absența familială a crizelor epileptice, deprinderile nocive);
- examenul obiectiv, inclusiv examenul neurologic;
- particularitățile clinice (principalele acuze prezentate - durata, intensitatea, localizarea, frecvența și dinamica evoluției lor);
- caracteristica crizei epileptice pentru pacienții cu epilepsie (factorii declanșatori, împrejurările apariției crizei, debutul crizei, semnele clinice în timpul crizei, starea postictală, frecvența crizelor, modificarea lor pe parcurs);
- investigațiile efectuate;
- tratamentul și eficacitatea lui.

Fișele au fost îndeplinite pentru fiecare pacient inclus în studiu la momentul evaluării. Pacienții din ambele loturi au fost examinați după un protocol special, ce a cuprins tot spectrul de investigații necesare pentru stabilirea sau excluderea unui diagnostic de NCC.

Conform protocolului în cauză, au fost efectuate următoarele investigații: analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, coprologia, examenul LCR, analiza serologică prin ELISA, spectrul imunoglobulinelor serice (Ig A, M, G și E), examenul genetic pentru aprecierea haplotipurilor sistemului HLA, investigațiile neuroimagistice prin CT/IRM cerebral, video telemetrie prin EEG, examenul oftalmologic, radiografia cutiei toracice, radiografia simplă la nivelul mușchilor coapsei, ultrasonografia organelor abdominale și a bazinului mic.

Testarea neuropsihologică a inclus testul minimal MMSE (Minimal Scale Examination) cu 11 întrebări și un scor până la 30 de puncte.

La nivelul primar, datele acumulate au fost înregistrate în formular, ulterior codificate și înregistrate în baza de date securizată, care a servit sursa principală a analizei informației. Codificarea și depersonalizarea datelor primare s-a aplicat integral asupra subiecților cercetării. Procesul de acumulare a datelor a fost inițiat în anul 2001 și a durat până în 2016. Fiecărui pacient inclus în cercetare i-au fost explicate drepturile și responsabilitățile, respectiv prezentat acordul informat pentru participarea în cercetare.

Abordând la modul larg problema neurocisticercozei în Republica Moldova, s-a mers pe direcții conexe de acumulare a datelor atât pe dimensiune calitativă, cât și cantitativă.

Pentru calcularea indicatorilor standardizați s-au cules date din StatBank (statistica.md) pentru perioada cercetării (2001-2016).

Datele cu privire la mortalitate au fost acumulate utilizând modulul „Sistemul de Prezentare a Datelor (SPD2)” elaborat de Centrul Național de Management în Sănătate.

2.5. Metodele și principiile generale de diagnostic ale pacienților cu neurocisticercoză

Pacienții din ambele loturi au fost examinați după un protocol special, care a fost elaborat în cadrul cercetării prezentate în acest scop și care a inclus tot spectrul de investigații necesare pentru stabilirea sau excluderea unui diagnostic de NCC (Fig. 2.3)

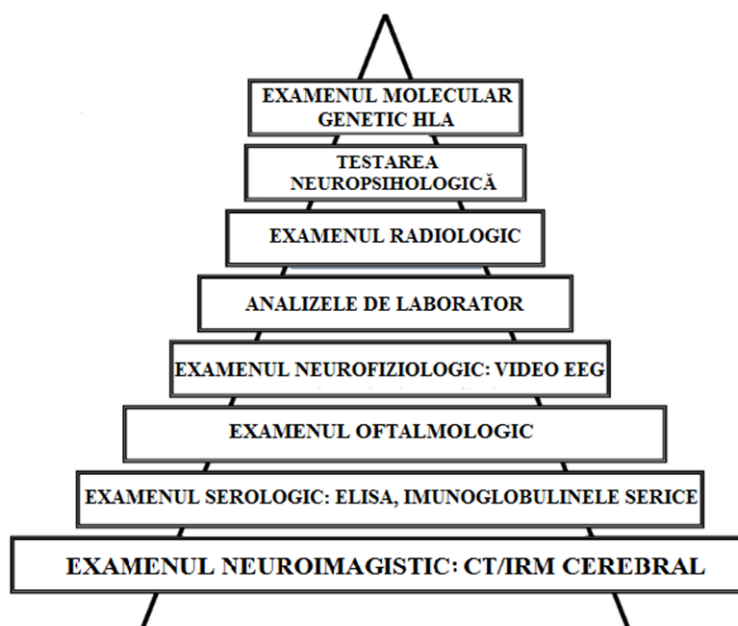


Figura 2.3. Protocolul Etapizarea examenului de evaluare pentru NCC
(elaborat de autor conform datelor cercetării)

Semnificația fiecărei investigații este reconstituită de la baza piramidei date, iar în instalarea unui diagnostic prompt de neurocisticercoză se necesită de a urma pașii prestabiliți. Vârful acestei piramide interpretează importanța predispoziției ereditare față de maladia dată, iar aspectele molecular-genetice evaluate în teză încununează valoarea teoretică și practică a lucrării.

Examenul neuroimagic realizat prin Tomografie Computerizată a Creierului (CT) și Imaginerie prin Rezonanță Magnetică (IRM) a Creierului sunt investigații, ce au îmbunătățit mult certitudinea diagnostică a NCC, furnizând dovezi obiective referitor la topografia leziunilor, stadiul de viabilitate a parazitului, numărul lor, dimensiunile și gradul răspusului inflamator al gazdei la inocularea parazitului.

CT a creierului este investigația de elecție în cadrul determinării diagnosticului de NCC datorită siguranței, preciziei și metodei neinvazive cu specificitate de 95%, ce definește numărul, localizarea și stadiile evolutive ale parazitului. Examenului neuroimagic prin CT au fost supuși toți pacienții (100%) incluși în studiu. CT a creierului a fost net superioară în identificarea calcificatelor intraparenchimotoase.

Tomografia computerizată a creierului a fost efectuată la *Computer Tomograf Spiralat Somatom Emotion 16 Slices* în câteva centre de bază, în special: Centrul Republican de Diagnostic și Institutul de Medicină Urgentă.

Au fost analizați principalii parametri neuroimagistici standard, în special: indicii densitometrici (UH) ai substanței albe și cenușii, structurile medii, simetricitatea cisternelor bazale, a șanțurilor corticale, dimensiunile ventriculilor III, IV și laterali.

Cel mai important element a examinării l-au reprezentat modificările imagistice specifice, care s-au conturat în funcție de fazele de viabilitate ale parazitului. Astfel, s-a stabilit că, în faza veziculară, CT cu contrast evidențiază arii circumscrise hipodense, variind dimensional și cantitativ. Diametrul mediu al chistului este de 10mm, cu variații între 4 și 20 mm. Chisturile mari sunt identificate în ventriculi. Nodulii murali de 2-4 mm cu scolex în interiorul lor sînt bine vizualizați și la CT. În faza coloidală CT cu contrast arată o intensificare inelară înconjurată de edem perilezional neregulat. A III fază la CT simplă determină arii difuze hipodense cu margini neregulate. După introducerea contrastului se observă o imagine mică, hiperdensă, rotundă, nodulară. Hiposemnalul poate să reprezinte scolexul mineralizat marginal din interiorul chistului rezidual, care va apărea la CT ca imaginea de *bull's-eye* (ochi de bivoli). În ultima fază de viabilitate a parazitului CT simplă arată arii rotunde, omogene, hiperdense, neevidențiate la introducerea contrastului.

Pentru înregistrarea dinamicii procesului infecțios-inflamator la pacienții cu modificări clinice constante, fără o ameliorare vădită, la persistența crizelor epileptice sau apariția unor noi tipuri de crize și pentru evaluarea modificărilor survenite în urma terapiei antihelmintice efectuate, selectiv, la 16 pacienți (26,7%) a fost efectuat CT cerebral repetat.

La un număr de pacienți (în număr de 9) la care s-a presupus un proces evolutiv mai complex, prezența formelor viabile de NCC (corespunzător tabloului clinic prezentat) s-a aplicat investigația imagierii prin rezonanță magnetică cerebrală prin intermediul aparatului *Magnetom-Open* și tehnicilor de înregistrare T1w-tse, T2w-tse, T2w-ge IR, care a fost efectuată la Centrul Republican de Diagnostic și la Institutul de Medicină Urgentă.

IRM a fost utilizată preponderent pentru detectarea chisturilor intraparenchimotoase, intraventriculare și subarahnoidiene, a semnelor de degenerare chistică și a reacției perichistice inflamatorii, cauzate de neurocisticercoză.

În urma analizei principalilor parametri neuroimagistici standard, descriși în subcapitolul CT, a fost stabilit că modificările specifice la IRM cerebral se vizualizează diferit față de cele observate la CT. În fază veziculară larva parazitară apare sub formă de hipersemnal asemănător cu LCR în imaginile T2. IRM este înalt informativă în depistarea nodulilor murali de 2-4mm cu scolex în interiorul câtorva chisturi veziculare.

Desenul este numit "*hole-with-eccentric dot imaging*" (ro. gaură cu punct excentric imagistic) sau "*starry night effect*" (ro. efectul nopții înstelate) și poate fi considerat patognomonic pentru cisticercoză.

În faza coloidală lichidul conținut emite un semnal mai înalt decât LCR, fiind uneori identic semnalului emis de parenchimul cerebral pe imaginea T1 și/sau pe "*proton density-weighted images*" (ro. imagini cu densitate protonică), iar pe imaginea T2 se fixează hipersemnal. Capsula emite un semnal mai înalt decât țesutul adiacent în imaginea T1, în timp ce în imaginea T2 semnalul este mai jos decât țesutul adiacent, înconjurat de leziune cu hipersemnal, datorat în mare parte edemului.

În stadiul granular-nodular, pe imaginea T2 apar cele mai sugestive schimbări, care determină modificarea semnalului. Semnalul izointens este, probabil, rezultatul mineralizării precoce a chistului, asociată cu degenerarea hialină. În ultima fază, de calcificare, putem observa leziunea cu intensitate joasă numai pe imaginea densității protonice.

Metoda radiologică standard poate depista multiple calcifieri sub formă de 'cigar-shaped' (ro. forma de țigară) în mușchii coapsei și gambei. Examenul radiologic a fost efectuat la 4 pacienți cu NCC, la care palpator s-au depistat formațiuni la nivelul coapsei sau gambei.

Ultrasonografia standardă a organelor abdominale și a bazinului mic a fost efectuată la organele interne: ficat, pancreas, splină, rinichi, uter și anexele lor, pentru a exclude afectarea extracerebrală de cisticercoză.

În cadrul cercetării expuse, pe loturile de pacienți s-au efectuat următoarele analize de laborator: analiza generală a sângelui, în care s-au identificați factorii ce pot fi modificați în cadrul infecției: leucocitele, euzinofilele, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH); analiza generală a urinei; analiza biochimică a sângelui pentru aprecierea probelor hepatice și indicilor renali; examenul coprologic pentru depistarea ouălelor sau proglotelor parazitare conform standardelor naționale.

Testarea lichidului cefaloradian (LCR) efectuată la 4 din 7 pacienți (57,1%) a fost realizată la pacienții cu forma extraparenchimotoasă a NCC, care au prezentat semne clinice acute ale infecției (cefalee severa, greata, voma, semne meningiene pozitive). Examenul LCR a inclus: culoarea, transparența lichidului, reacția Pandi, proteina, citoza, limfocitele, neutrofilele, eritrocitele, glucoza și cloridele. Toate analizele menționate au fost efectuate în cadrul laboratoarelor din Instituțiile IMSP IMU și INN.

Persoanele din primele două grupuri (pacienții cu cisticercoză cu localizare cerebrală și extracerebrală cu sau fără dezvoltarea epilepsiei) au fost testați prin metoda specifică imunoenzimatică standardizată ELISA cu scopul determinării anticorpilor împotriva antigenilor parazitari ai *T.solium* (RIDASCREEN® *Taenia solium* IgG commercial diagnosis kit (R-Biopharm, Darmstadt, Germany)).

Metoda imunoenzimatică standartizată (ELISA) este larg aplicată datorită specificității (96%) și sensibilității (97%) înalte și tehnicii simple de efectuare. Cercetările serologice au fost efectuate în Centrul de Medicină Preventivă, Laboratorul Parazitologic.

Pentru testarea serului sanguin s-au recoltat 2-3 ml de sânge fără a fi în prealabil inactivat. Rezultatele se citesc peste 30 de minute atât vizual (calitativ), cât și la cititorul de microplăci ELISA (cantitativ), luându-se în considerație și rezultatele testelor - control (K1 – cu soluție pentru diluție; K2 – cu ser sanguin negativ; K3 – cu ser slab pozitiv; K4 – cu ser pronunțat pozitiv). În caz de necesitate serul recoltat se va păstra în frigider la t°C de 4-10°C sau congelat pe o perioadă mai îndelungată. Nu se admite congelarea repetată a serului, utilizarea lui cu resturi de eritrocite hemolizate sau a serului opalescent. Se va ține cont de faptul, că în cazul chistului hidatic putem obține rezultate fals pozitive sau reacții încrucișate [71, 73]. Investigațiile au permis aprecierea concluziilor că titre joase de anticorpi specifici se pot obține în stadiul incipient sau tardiv al bolii, în stări imunodeficitare, iar în forma inactivă a NCC (în cazul calcificatelor intracerebrale) – doar în 25% de cazuri titrele pot fi modificate [159].

Selecția pacienților (realizată conform următoarelor criterii – multiple calcinate difuze pentru efectuarea diagnosticului diferențiat la diferite infecții, forma extracerebrală în cazul localizării calcinatelor în mușchii coapsei, uter; în cazul combinării formelor parenchimotoase și extraparenchimotoase, localizarea paraziților în structurile profunde) din lotul de cercetare care au fost testați prin ELISA la diverse infecții au fost: 23 de pacienți (11 – din I grup și 12 – din II grup) la cisticercoză, 19 pacienți (7 – din I grup și 12 – din II grup) la toxoplasmoză, 12 pacienți (7 – din I grup și 5 – din al II grup) la toxocaroză și 5 pacienți – toți din I grup – la echinococoză.

În literatura de specialitate se remarcă faptul că la unii pacienți cu NCC se urmărește creșterea nivelului de anticorpi din clasa IgM, IgA, IgG și IgE. Acest lucru este posibil să se întâmple din cauza că gazdele infectate posibil că produc multipli anticorpi cu diversă specificitate, ce apar la diferite intervale după infectare, ca răspuns la schimbările calitative și cantitative în sistemul secretor și excretor și antigeni somatici pe parcursul fazelor dezvoltării parazitice [121]. Ig E dețin un rol important în medierea reacțiilor alergice care se produc în urma expunerii la alergeni a indivizilor susceptibili.

Concentrația Ig E este crescută la pacienții cu infestări parazitare cu titrelor până la < 100 UI/ml și poate fi determinată prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). IgA sunt anticorpii secretori majori; se găsesc în lacrimi, salivă, secreții respiratorii, gastrointestinale și urogenitale și au rol în aglutinarea bacteriilor, împiedicând astfel penetrarea mucoaselor. Determinarea majorării titrelor ale Ig A poate fi determinat în infecții subacute și cronice cu valorile mai mult de 400 mg/dL (70 – 400 mg/dL). Metoda utilizată de determinare a Ig A a fost metoda imunoturbidimetrică.

Evaluarea anticorpilor specifici Ig M și Ig G contribuie la diagnosticul serologic de evaluare a stadiului infecției scoțând în evidență forme: acute, în care prevalează titrelor majorate de Ig M sau cronice, în care predomină titrelor sporite ale Ig G. Majorări policlonale ale anticorpilor Ig M specifici mai mult de 230 mg/dL (40 – 230 mg/dL) se întâlnesc în diverse condiții infecțioase sau inflamatorii [81]. Niveluri crescute de Ig G se întâlnesc în parazitoze la persoanele imunocompetente, ca răspuns la o mare varietate de procese infecțioase sau inflamatorii. Prezența anticorpilor IgG specifici majorați mai mult de 1600 mg/dL (N=700-1600) denotă activitatea procesului, în special prezența unui proces cronic. Pentru Ig M și Ig G la fel a fost utilizată metoda imunoturbidimetrică. Ig E a fost testată la 11 pacienți, la 5 pacienți – nivelul Ig G serice, iar la câte 4 pacienți au fost apreciate nivelele Ig A și Ig M. Testele au fost realizate în incinta Laboratorului Biochimic din cadrul Centrului Republican de Diagnostic.

La pacienții cu NCC a fost efectuat examenul oftalmologic, care a inclus: oftalmoscopia directă și indirectă pentru excluderea localizării intraoculare a parazitului și examenul funcțional obiectiv, cu cercetarea acuității vizuale și a examenului câmpului vizual pentru aprecierea deficitului vizual. Oftalmoscopia indirectă are avantajul unei vederi panoramice mai largi a fundului de ochi în imagine răsturnată și se poate efectua cu ajutorul unei lampe cu fantă cu ajutorul lentilei de +78 dioptrii. Examenul oftalmoscopic direct permite vizibilitatea fundului de ochi pînă în apropierea ecuatorului globului ocular și urmărește consemnarea aspectului următoarelor obiective topografice: papila nervului optic (PNO), artera și vena centrală a retinei cu ramurile lor, macula lutea și câmpul oftalmoscopic intermediar.

Oftalmoscopia directă cu ajutorul oftalmoscopului manual (sau electric cu refracție) îngăduie o examinare de detaliu, dar pe o suprafață mai redusă. În așa mod ambele metode se completează și se obține o informație mai amplă despre organul văzului. Examenul funcțional pentru cercetarea acuității vizuale la distanță s-a efectuat cu ajutorul optotipilor cu litere sau cifre imprimate de diferite dimensiuni, iar perimetria instrumentală pentru examinarea și măsurarea câmpului vizual – cu ajutorul perimetrului Goldman cu cupolă.

La toți pacienții din lotul de cercetare au fost efectuate oftalmoscopia directă și indirectă. Examenul acuității vizuale a fost perfectat la 51 de pacienți, iar perimetria instrumentală – la 53 de pacienți. De examen oftalmologic efectuat în dinamică au beneficiat 16 pacienți, care au fost cercetați prin evaluare oftalmologică complexă, ce a inclus procedeele descrise mai-sus.

Pe lângă evaluarea clinică a crizelor epileptice, au fost utilizate și procedee neurofiziologice – electroencefalografia simplă și video-electroencefalografia digitală computerizată (video-EEG computerizată). Video-EEG computerizată a fost efectuată la aparatul *NicoletOne cEEG System*, utilizând metoda “sistemei 10-20”. Pacienții au fost investigați prin EEG simplă, EEG cu deprivare de somn, EEG de lungă durată. Au fost vizualizate și comparate *pattern*-ele electroencefalografice la pacienții cu NCC fără epilepsie și la pacienții cu NCC și epilepsie. EEG simplă a inclus investigația standard de 20 de min, conform regulilor internaționale ale IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology): înregistrarea trebuie să dureze 3 minute pe fiecare montaj, înainte de hiperpnee, 3 - 4 minute în cursul întregii hiperpnei și cel puțin 1-2 minute după finalizarea ei. În timpul înregistrării se cere deschiderea și închiderea ochilor (pentru a vedea reactivitatea alfa — respectiv reacția de activare).

Probele funcționale utilizate pe parcursul investigației standard au fost: hiperventilația (hiperpneea) 3-5 minute (cu precauție la pacienții cu probleme cardiace, la bătrâni), fotostimularea repetitivă cu diferite frecvențe (stimuli luminoși intermitenți, puternici, generați de o lampă flash – Blitz cu frecvența de 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz, 7 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz, 25 Hz, 30 Hz, 45 Hz și 60 Hz) și stimularea auditivă intermitentă (prin pocnituri scurte, click-uri). La toți pacienții a fost efectuată EEG simplă. La 5 pacienți a fost efectuată EEG cu deprivare de somn, care a fost indicată la pacienții, la care primul EEG n-a fost elocvent.

Pacienți au efectuat privațiune de somn cu 6 ore înainte de investigație, apoi în timpul procedurii au fost monitorizați timp de o oră pentru fixarea EEG în veghe și EEG pe parcursul somnului. La 15 pacienți EEG a fost repetată în dinamică, cu înregistrarea *pattern*-ului evoluat după inițierea tratamentului antiepileptic, iar 10 pacienți ulterior au favorizat de video-EEG computerizată, cu stocarea datelor neurofiziologice în baza de date a aparatului de EEG din incinta IMSP IMU.

2.6. Diagnosticul molecular-genetic

Dat fiind că a fost demonstrat că nu toți pacienții cu neurocisticercoză – fie cu o leziune solitară intracerebrală, fie cu multiple leziuni – au crize epileptice, au fost studiate haplotipurile sistemului HLA pentru determinarea unei predispoziții ereditare în contextul dezvoltării epilepsiei cisticercotice la pacienții cu NCC.

Pentru aprecierea haplotipurilor sistemului HLA la fiecare pacient a fost extras acid de-zoxiribonucleic (ADN) [190] și s-a utilizat metoda analizei lungimilor fragmentelor restrictate (eng. restriction fragment length polymorphism analysis, RFLP method), ce este constituită din 2 etape standard. În cadrul primei etape regiunea polimorfă a complexului HLA se amplifică în rezultatul reacției de polimerizare în lanț cu anumiți praimerii în condiții anumite [24, 76].

Pentru genotiparea alelelor complexului HLA DQA1 s-a amplificat exonul 2 al genei date. A fost utilizat un amestec reactiv cu următoarele componente:

1. *Buffer* standard (cu MgCl₂) 10× pentru amplificare – 5,2 μl
2. Amestec dNTP - 5,0 μl
3. Soluție de MgCl₂ 25mM – 15,0μl
4. *Praimerul* DQA1-R – 0,5 μl
5. *Praimerul* DQA1-F – 0,5 μl
6. *Taq*-polimeraza – 0,5 μl
7. Apă pentru amplificare – 22,3 μl

În total volumul amestecului pentru amplificare constituia 49,0 μl, la care se adăuga 1 μl de ADN extras de la fiecare pacient din loturile incluse în studiu.

Pentru amplificarea exonului 2 al complexului HLA DQA1 s-au utilizat praimerii DQA1-R (5' – ATT GTT AGC AGC GGT AGA GTT - 3') și DQA1-F (5' – GTG CTG CAG GTG TAA ACT TG - 3'). Condițiile reacției de polimerizare în lanț pentru HLA DQA1 au fost: debutul fierbinte la 94°C timp de 5 minute, după care urmau 28 de cicluri de amplificare. Fiecare ciclu de amplificare includea denaturarea ADN-ului timp de 45 secunde la 94°C, arderea praimerilor – 60 secunde la 50°C și sinteza – 60 sec. la 72°C. Sinteza finală suplimentară s-a prelungit 7 minute la 72°C. În rezultatul amplificării se forma un fragment de ADN de 237/234 perechi de baze nucleotidice. Pentru amplificarea exonului 2 al sistemului HLA-DQB1 s-au utilizat următoarele componente al amestecului pentru amplificare:

1. *Buffer* standard (cu (NH₄)₂SO₄ – 5,2 μl
2. Amestec dNTP - 5,0 μl
3. Soluție de MgCl₂ 25mM – 2,0μl
4. *Praimerul* DQA1-R – 0,5 μl
5. *Praimerul* DQA1-F – 0,5 μl
6. *Taq*-polimeraza – 0,5 μl
7. Apă pentru amplificare – 35,3 μl

S-au utilizat praimerii următori: DQB1-R (5' – GAG CTG CAG GTA GTT GTG TCT GCA CAC - 3') și DQB1-F (5' – AGG GAT CCC CGC AGA GGA TTT CGT GTA CC - 3').

Condițiile reacției de polimerizare în lanț pentru HLA DQB1 au fost: debutul fierbinte la 94°C timp de 5 minute, după care urmau 30 de cicluri de amplificare.

Fiecare ciclu de amplificare includea denaturarea ADN-ului timp de 45 secunde la 94°C, arderea praimerilor – 60 secunde la 60°C și sinteza – 60 sec., la 72°C. Sinteza finală suplimentară s-a prelungit 7 minute la 72°C.

În rezultatul amplificării se forma un fragment de ADN de 259 perechi de baze nucleotidice. La a 2 etapă se analizează componența consecutivității date, ce se obține în rezultatul acțiunii enzimelor specifice (restrictaze) asupra ADN-ului, în rezultatul căruia are loc secționarea strictă al unor regiuni anumite, numite site-uri de restricție.

Prezența sau absența site-urilor de restricție prezintă polimorfismul regiunii examinate, determinat de dimensiunile fragmentelor formate de ADN.

În final se formează fragmente de ADN, dimensiunile cărora se determină prin intermediul electroforezei în gelul poliacrilamidic. Fragmentele mai mici se află mai jos, datorită vitezei mai mare de mișcare, iar cele mai mari, de obicei se amplasează la un nivel mai superior.

Aprecierea haplotipurilor specifice pentru fiecare persoană se efectuează cu ajutorul tabelor speciale (Anexa 20, 21). Pentru citirea rezultatelor se folosește un marker special cu dimensiuni strict determinate, aproape de cele cautate pentru fiecare haplotip separat. Pentru aprecierea alelelor genelor HLA DQA1 se utilizează 4 restrictaze – HaeIII, DdeI, RsaI și FokI, ce determină prezența unui sau altui haplotip.

Figura 2.4a apreciază 5 probe prelucrate (ADN a 5 pacienți) cu ajutorul restrictazei Hae III (benzile 2-6) și 4 probe prelucrate cu restrictaza DdeI (benzile 7-10).

Ultima bandă este utilizată drept marker molecular cu lungimi cunoscute anterior.

Figura 2.4b determină prelucrarea a 5 probe (aceiași 5 pacienți) cu restrictaza RsaI (benzile 2-6) și aceleași probe cu – restrictaza FokI (benzile 7-11), ultima bandă fiind markerul analogic cu primul (Fig. 2.4a).

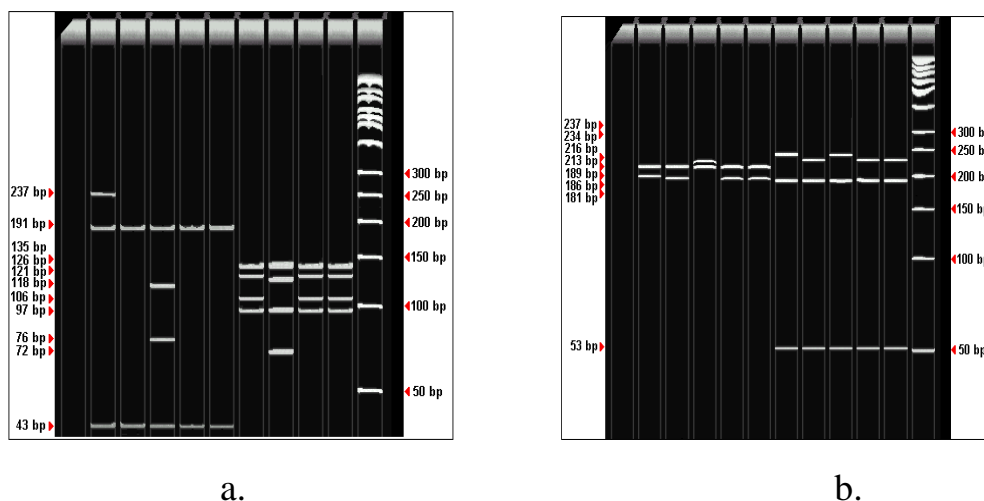


Fig. 2.4. Studiul molecular genetic al haplotipurilor HLA DQ A1 cu ajutorul re-strictazelor HaeIII și DdeI (a) și RsaI și FokI (b).

Prin urmare, pacientul 3 (benzile 4 și 8 din figura 2.4a și benzile 4 și 9 din figura 2.4b) are fragmentele 43 bp, 76 bp, 118 bp, 191 bp (HaeI), 72 bp, 97 bp, 121 bp, 135 bp (DdeI), 213 bp, 216 bp (RsaI) și 53 bp, 181 bp, 237 bp (FokI). Respectiv, pacientul poartă 2 alele a haplotipului HLA DQA1: 0103 și 0201.

Aprecierea alelelor haplotipului HLA-DQB1 este determinată de restricția produsului reacției de polimerizare în lanț cu lungimea de 259 bp cu ajutorul a 3 restrictaze: HaeIII, AcyI și HhaI (Fig. 2.5).

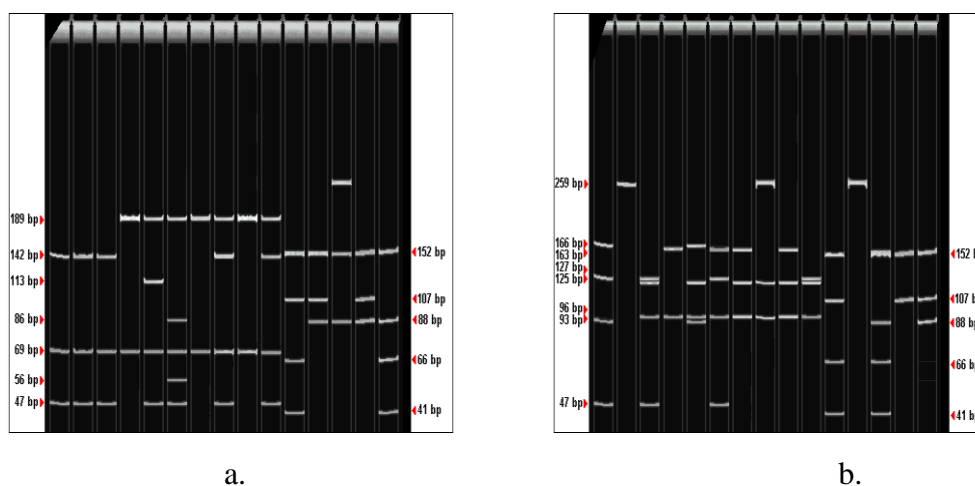


Fig. 2.5. Studiul molecular genetic al haplotipurilor HLA DQ B1 cu ajutorul re-strictazelor HaeIII, AcyI (a) și HhaI și AcyI (b).

Astfel 10 probe au fost prelucrate cu cele 3 restrictaze și primele 10 benzi din figura 2.5a demonstrează alelele fracționate de către restrictaza HaeIII, iar ultimele 5 – de către restrictaza AcyI.

În figura 2.5b - primele 10 benzi sunt reprezentate alelele haplotipului HLA DQB1 restricțate de către restricțaza HhaI, iar în ultimele 5 benzi – cele 5 rămase prelucrate la fel cu AclI. Analizând pacientul 2, observăm fragmentele 259 bp (restricțate cu HaeIII și AclI) și fragmentele 142bp, 69 bp și 47 bp (HhaI), deci haplotipul acestui pacient este – HLA DQB1 0201 și 0201.

Aceste investigații au fost efectuate la Centrul de Genetică, IMSP IMȘIC și s-au perfectat la toți pacienții incluși în studiu, comparând grupul NCC cu și fără epilepsie și grupul control.

2.7. Testarea neuropsihologică

Pacienții din ambele grupuri au fost testați prin testare neuropsihologică MMSE (*Minimal Scale Examination*) [89, 145]. Testul minimal prin diverse întrebări rapid și prompt examinează pacienții cu semne de demență, măsurând severitatea și progresia declinului cognitiv.

Testul conține 5 compartimente ce verifică: orientarea în persoana proprie (întrebări de genul - cine ești?), în timp (data, luna, anul) și spațiu (orașul, țara) și se punctează cu 10 puncte maximal.

Al doilea compartiment cuprinde evaluarea memoriei de scurtă durată cu 3 puncte, iar al treilea – atenția și concentrarea – cu 5 puncte. Ultimele 2 compartimente includ: memoria de lungă durată cu 3 puncte și vorbirea adresată, coerentă și pictografia – cu 9 puncte.

Scorul total este de 30 de puncte, ce indică lipsa deficitului cognitiv. Scorul mai jos de 24 de puncte prezintă un deficit cognitiv probabil (sau ușor), iar mai jos de 19 – deficit cognitiv definit (sau moderat). Toți pacienții din lotul de cercetare au fost testați prin testul minimal.

Pentru aprecierea nivelului de depresie a fost folosită scara Hamilton de evaluare a depresiei (eng. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS - Hamilton, 1960, 1967), care cuprinde 17 itemi, cotați pe 3-5 grade și include itemi de evaluare a componentelor cognitive, comportamentale, dar mai ales somatice. Interpretarea scării a fost cea utilizată internațional: de la 0 – la 7 normală, de la 8 - la 17 – depresie slabă, de la 18 – la 25 – depresie moderată și peste 26 - depresie severă.

Anxietatea a fost evaluată prin scara Hamilton de evaluare a anxietății (eng. Hamilton Anxiety Rating Scale: HAM-A) ce cuprinde 14 itemi și scor maxim de 56 puncte pentru anxietate foarte severă. Aceasta este interpretată în felul următor: 0-5 = absența anxietății, 6-14 = anxietate minoră, superior sau egal cu 15 = anxietate majoră.

2.8. Instrumentele de analiză biostatistică a materialului cercetat

Elementul primar al analizei biostatistice pentru materialul cercetării acumulat la etapa anterioară este analiza descriptivă, prin care se realizează generalizarea și prezentarea datelor.

Procedeele utilizate pentru metoda descrisă se referă la gruparea și prezentarea datelor în tabele și grafice, calculul indicatorilor tendinței centrale și ai variabilității, indicatori ai asocierii și ai legăturii dintre variabile (studii corelaționale simple).

Eroarea standard a mediei reprezintă o măsură în care media unui eșantion deviază de la media eșantioanelor, având o importanță deosebită în stabilirea reală a intervalului de încredere și a măsurii în care media unui eșantion aproximează media reală a populației.

La modul practic, cu cât eșantionul este mai mare, cu atât eroarea standard este mai mică și invers.

Eroarea standard a mediei poate fi calculată prin intermediul formulei de mai jos, unde S_m reprezintă eroarea standard a mediei, σ reprezintă abaterea standard a scorurilor la variabila analizată și n reprezintă volumul eșantionului.

$$S_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (1.3)$$

Pragul de semnificație, conform datelor din literatura de specialitate, se notează cu p și permite respingerea ipotezei nule în condițiile unor valori strict mai mici decât p (atunci când $p < 0,05$).

De asemenea, un indicator statistic poate fi semnificativ sau nesemnificativ, în funcție de raportarea la acest prag. În cercetarea proprie, noțiunea de „semnificație”, indică cert faptul că ne referim la o semnificație statistică și nu la semnificația psihologică, socială sau economică.

Semnificația statistică nu implică o interpretare psihologică a legăturilor cercetate (neurocisticercoza și genul pacientului, cefaleea difuză și calcificate intracerebrale etc).

Valoarea pragului de semnificație reprezintă o probabilitate condiționată, probabilitatea de apariție a unui eveniment, în condițiile în care ipoteza nulă este adevărată.

Interpretarea valorilor p se face conform următoarelor referințe:

- $p < 0.05$, legătura statistică este semnificativă (încredere 95%).
- $p < 0.01$, legătura statistică este semnificativă (încredere 99%).
- $p < 0.001$, legătura statistică este înalt semnificativă (încredere 99.9%).
- $p > 0.05$, legătura statistică este nesemnificativă (NS).

Testul *t-student* este bazat pe distribuția *t*, distribuție care reflectă o mai mare variație în comparație cu distribuția normală, aceasta este continuă, simetrică, unimodală, variază de la minus infinit la plus infinit, este mult mai largă în comparație cu distribuția normală.

Caracteristica cercetată trebuie să fie o caracteristică cantitativă, măsurabilă (vârsta pacienților cu neurocisticercoză, analiza generală a sângelui etc).

Se calculează valoarea statistică a testului *Student* după formula de mai jos:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}} \quad (1.4)$$

unde:

- *X* reprezintă media caracteristicii în lotul de cercetare
- *Y* reprezintă media caracteristicii în lotul de control
- *n1* reprezintă numărul de subiecți din lotul de cercetare
- *n2* reprezintă numărul de subiecți din lotul de control
- *s1* reprezintă deviația standard în lotul de cercetare
- *s2* reprezintă deviația standard în lotul de control

După introducerea datelor în formula generală calculăm valoarea testului *t-Student* și rezultatul obținut este comparat cu valoarea de referință din anexa 22.

Astfel dacă valoarea calculată a testului *t-Student* este mai mare decât valoarea de referință (conform gradelor de libertate și pragului de semnificație), atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic, iar dacă *t-Student* calculat este mai mic decât valoarea de referință, atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Gradul de asociere al variabilelor studiate (pacienții cu neurocisticercoză și frecvența crizelor sau alte variabile care se presupun a fi în corelație) se măsoară cu ajutorul coeficientului de corelație, propus de Pearson și Bravais care este o măsură a asocierii “liniare” a două variabile (variabila independentă și cea dependentă) ce poate lua valori cuprinse între -1...0...+1.

Coeficientul de corelație „r” este calculat după formula redată mai jos, unde *x_i* sunt valorile măsurate ale variabilei X (variabila independentă) și *y_i* sunt valorile măsurate ale variabilei Y (variabila dependentă):

$$r = \frac{\Sigma(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{[\Sigma(x - \bar{x})^2 (y - \bar{y})^2]}} \quad (1.5)$$

Dacă coeficientul de corelație este $r = 0$, atunci înseamnă că nu avem nici o corelație între cele două variabile. Dacă coeficientul de corelație este $r=+1$ înseamnă că avem o corelație pozitivă perfectă, adică există o dependență directă între cele două variabile.

O persoană care are o valoare mare la prima variabilă va avea o valoare mare și la cea de a doua. De asemenea, valoarea unei variabile poate fi prevăzută exact pe baza valorii celei de a doua variabile. Un exemplu de acest tip este corelația dintre numărul de vizite în zone endemice și manifestările clinice ale neurocisticercozei.

Dacă coeficientul de corelație este $r = -1$ atunci avem o dependență inversă perfectă. O valoare mare a unei variabile înseamnă o valoare mică a celeilalte variabile. Dacă coeficientul de corelație este între 0 și +1 sau între -1 și 0, atunci valoarea lui r ne dă tăria dependenței celor două variabile.

Pentru a realiza o clasificare a intensității asocierii (corelației) între variabila independentă și cea dependentă, rezultatul în valori absolute, este interpretat conform valorilor din tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Interpretarea valorilor coeficientului Pearson și Bravis

<i>Valoarea „r,,</i>	<i>Interpretarea asocierii</i>
$ 0 < r < 0,19 $	asociere foarte slabă
$ 0,20 < r < 0,39 $	asociere slabă
$ 0,40 < r < 0,59 $	asociere moderată
$ 0,60 < r < 0,79 $	asociere puternică
$ 0,80 < r < 1 $	asociere foarte puternică

Coeficientul de corelație Pearson și Bravis, în cercetare, poate fi calculat doar dacă dispunem de date numerice (vârsta pacienților esantionului, valorile T/A etc).

În cazul unor valori ale variabilelor X, Y etc., care sunt obținute prin indicatori calitativi (gradul cefaleei la pacienții cu neurocisticercoză, regiunea persistenței sindromului algic etc), se va calcula după coeficientul de corelație Spearman, conform formulei:

$$r_o = 1 - \frac{\sum d_k^2}{N(N^2 - 1)} \quad (1.6)$$

unde r_o – coeficientul de corelație Spearman

d_k este diferența rangurilor obținute pentru k

\sum suma diferenței rangurilor obținute

2.9. Concluzii la capitolul 2

1. Studiul științific prezentat este unul prospectiv: conform standardelor și cerințelor de asigurare a reprezentativității a fost calculat un esantion de 120 unitați simple de cercetare (câte 60 pacienți pentru fiecare lot).
2. Pornind de la abordarea complexă a diagnosticului de neurocisticercoză au fost aplicate instrumente tradiționale (fișă de examinare tipizată elaborată cu 639 de itemi), precum și metode moderne de prelucrare și interpretare argumentată a fiecărui rezultat prezentat în formularea recomandărilor.
3. Direcțiile prioritare ale cercetării au inclus abordarea detaliată a informațiilor ce vizează debutul, diagnosticul, tratamentul neurocisticercozei în Republica Moldova, prin aprecierea corectă și strategică a managementului eficient în cazul pacientului cu neurocisticercoză.
4. Deoarece rezultatele obținute necesită o prelucrare corectă, au fost calculați indicatori biostatistici adecvați, care permit calcularea, aprecierea și interpretarea fiecărei valori indicate la rubrica rezultate (indiferent dacă aceasta este numerică sau atributivă).
5. Veridicitatea valorilor comparative (pentru fiecare lot/ sau pe interval) a fost măsurată cu ajutorul testului *t-Student*, rezultatul fiind semnificativ statistic pentru valoarea lui $p < .05$, la o probabilitate nu mai mică de 95%.

3. REZULTATELE CERCETĂRILOR CLINICE ȘI PARACLINICE ASUPRA PACIENȚILOR CU NEUROCISTICERCOZĂ ȘI EPILEPSIE

3.1. Datele generale despre grupurile pacienților cu neurocisticercoză incluși în cercetare

În total au fost examinați 60 de pacienți cu leziuni specifice pentru NCC, dintre care 40 de femei (66,7%) și 20 de bărbați (33,3%), cu predilecție de gen într-un raport echivalent de 2:1 (femei/bărbați). (Tab. 3.1).

Tabelul 3.1 Distribuția pe sexe și după vârstă

Loturile		Parametrii		Numărul	Vârsta medie	Eroare stand-ardă	Vârsta min-imă	Vârsta max-imă
		abs	%					
Grupul I n=34	Masculin	14	41,18	45,44	±2,54	16	77	
	Feminin	20	58,82					
Grupul II n=26	Masculin	6	23,08	53,07	±2,77	19	79	
	Feminin	20	76,92					
Total		60	100					

$p < .05$

Lotul de cercetare s-a constituit din grupul I, alcătuit din 34 de pacienți cu NCC și crize epileptice și grupul II, alcătuit din 26 de pacienți cu NCC fără crize epileptice (Fig. 3.1).

■ Pacienții cu NCC și crize epileptice ■ Pacienții cu NCC fără accese epileptice

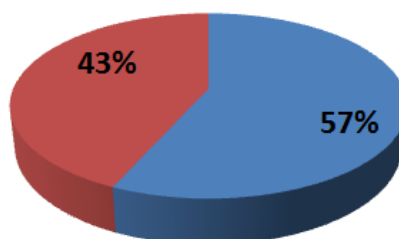


Figura 3.1. Lotul de cercetare - pacienții cu NCC

NCC afectează persoane într-un diapazon larg de vârstă (între 16 - 79 ani), cu o ușoară predominanță între 45 și 55 ani cu media $46,5 \pm 2,3$ ani cu diferență statistic semnificativă pe grupuri.

Prin urmare, persoanele cu NCC ce au prezentat crize epileptice au fost relativ mai tinere după vârstă, comparativ cu persoanele cu NCC fără crize.

Pacienții au fost divizați după criteriul de domiciliu: 44 de pacienți (73,3%) sunt preponderent locuitorii regiunilor rurale, iar 16 (26,7%) – locuiesc în oraș. (Tab. 3.2).

Tabelul 3.2 Distribuția după criteriul de domiciliu

Loturile Parametrii	I	%	Eroare standardă	II	%	Eroare standardă
Domiciliu Oraș	10	29,41	$\pm 7,8$	6	23,08	$\pm 8,3$
Sat	24	70,59	$\pm 7,8$	20	76,92	$\pm 8,3$
Total	34	100		26	100	

Statutul social al pacienților a pus în evidență faptul, că 25 (41,7%) – sunt funcționari, 25 pacienți (41,7%) au lucru instabil, 5 (8,3%) – elevi sau studenți, și doar 5 pacienți (8,3%) sunt implicați nemijlocit în alimentație și au contact direct sau indirect cu porcinele (vânzător în alimentație, bucătar) (Tab. 3.3).

Tabelul 3.3 Starea socială a pacienților cu NCC

Loturile Parametrii	I n=34	%	Eroare standardă	II n=26	%	Eroare standardă
Funcționari	15	44,1	$\pm 8,5$	10	38,5	$\pm 9,5$
Fără loc de muncă stabil	11	32,4	$\pm 8,0$	14	53,8	$\pm 9,8$
Elevi, studenți	4	11,8	$\pm 5,5$	1	3,8	$\pm 3,8$
Persoane ce au contact direct cu animale, carne	4	11,8	$\pm 5,5$	1	3,8	$\pm 3,8$

Nivelul de trai al pacienților a fost remarcat ca fiind jos (16,7%) și mediu (83,34%), reieșind din coșul mediu de consum (Tab. 3.4).

Tabelul 3.4 Nivelul de trai al pacienților cu NCC

Loturile Parametrii	I n=34	%	Eroare standardă	II n=26	%	Eroare standardă
Nivelul de trai Jos	6	17,65	±6,5	4	15,38	±7,1
Mediu, înalt	28	82,35	±6,5	22	84,62	±7,1

Anamneza epidemiologică a pacienților a fost apreciată în concordanță cu următorii factori: factori locali - contactul direct de contaminare prin carnea de porc incorect prelucrată; contactul indirect prin produsele sau condițiile nefavorabile, ce ar putea duce la contaminarea cu *T. solium* și ulterior, la infecția prin cisticercoză (legume, apă, îngrijirea animalelor domestice, profesiile speciale ca vânzător de carne, bucătar, agricultor); extinderea cisticercozei în localitățile de pe teritoriul RM, unde mai frecvent se apreciază pacienții cu NCC; și factori de migrare – pacienții reveniți din regiunile endemice.

Prin aprecierea contactului direct cu sursa de contaminare (prin alimente incorect preparate, în special carne de porc infectată), anamneza a fost agravată la 27 de pacienți (45,0%), iar 32 de pacienți (53,3%) au fost supuși contactului direct și indirect.

Alimentația pacienților incluși în studiu a fost bazată, în special pe produse preponderent din carne de porc la 20 de pacienți (33,3±6,1%), dintre care 11 pacienți (32,35%) din I grup și 9 (34,62%) – din grupul II; iar pe alimentație animală mixtă (pasăre, porc, vită) – la 40 de pacienți (67,7%), dintre care 23 pacienți (67,65%) din I grup și 17 (65,38%) – din grupul II.

Din lotul pacienților cu NCC s-a apreciat adresabilitatea persoanelor din următoarele raioane ale Republicii Moldova: mun.Chișinău – 32, Ialoveni – 6, Hincești – 2, Nisporeni – 2, Telenești – 2, Strășeni – 2, Rezina – 2, Cahul – 3, Călărași – 1, Ștefan-Vodă – 1, Ungheni – 1, Bălți – 1, Drochia – 1, Edineț - 1, Glodeni - 1, Soroca – 1, iar un pacient locuitor al Ucrainei (Fig. 3.2).

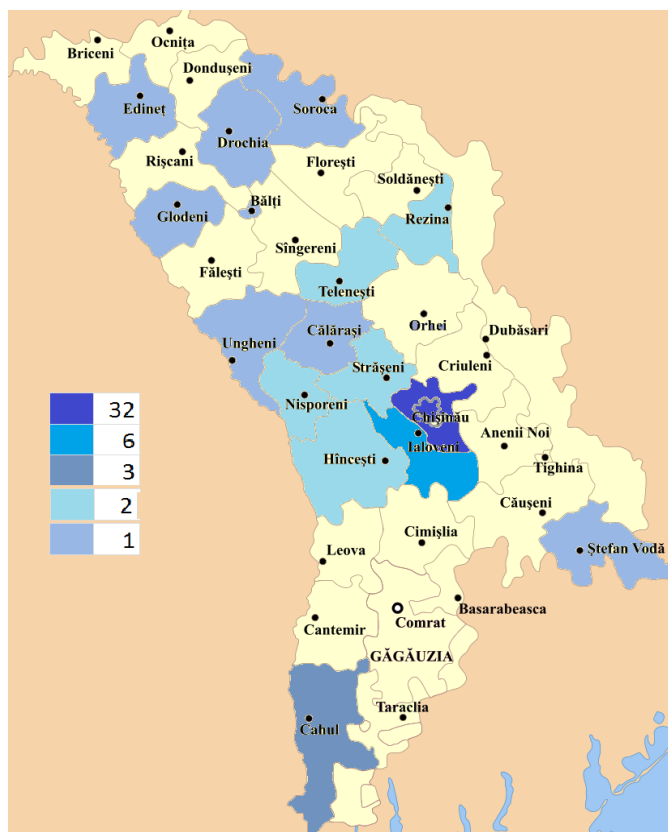


Figura 3.2. Adresabilitatea pacienților cu NCC de pe teritoriul Republicii Moldova

Călătoriile pacienților în zonele endemice au determinat zonele mai frecvent vizitate: Ucraina – 11 pacienți,

- ✓ Federația Rusă – 9 pacienți,
- ✓ România – 6 pacienți,
- ✓ Europa Centrală (Cehia, Germania, Ungaria) – 5 pacienți,
- ✓ regiunea Mării Caspice – 3 pacienți,
- ✓ Polonia - 3 pacienți,
- ✓ regiunea Mediteraneană de Est (Grecia, Bulgaria, Turcia) – 3 pacienți,
- ✓ Țările Baltice – 3 pacienți,
- ✓ regiunea lacului Baical – 2 pacienți,
- ✓ Africa de Nord (Tunis, Algeria) – 2 pacienți,
- ✓ Caucazul și Georgia – 2 pacienți,
- ✓ Kazahstan și Uzbekistan – 2 pacienți și câte 1 pacient - în Belorusia, Irac și Cuba (Fig. 3.3).

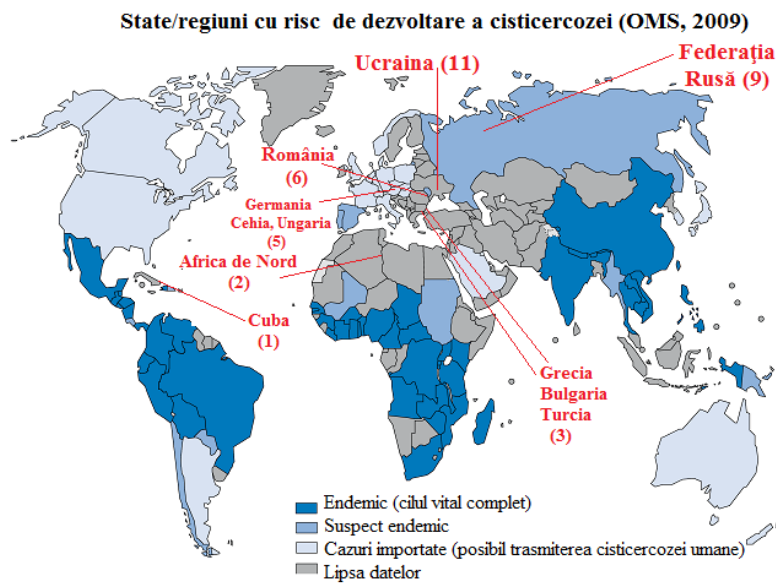


Figura 3.3. Harta migrării pacienților în zonele endemice, ajustată pentru lotul de cercetare

Din aceste țări doar Federația Rusă, România, Polonia, Grecia (31,7±6,0%) și Republica Moldova sunt incluse de OMS în lista țărilor cu o prevalență joasă sau moderată a cazurilor de NCC [157].

În aprecierea diagnosticului de neurocisticercoză anamneza medicală are o semnificație valoroasă și informativă. Adresarea primară cu acuze la medicul neurolog a fost efectuată în intervalul de 24 și 35 de luni până la adresarea curentă (maximele de 226 de luni). Cele mai frecvente acuze a pacienților au fost: pierderile de cunoștință, cefaleea, deficitul focal și modificările psihice. Pentru evaluarea procesului infecțios au fost culese date ce țin de afectarea organelor țintă în cisticercoză - organul vizual, tractul gastrointestinal, sistemul muscular extern și organele musculare interne, tegumentele și țesutul subcutanat. Acuze referitor la probleme oculare la pacienții cu NCC nu au fost semnalate și schimbări oftalmologice la fundul de ochi nu s-au identificat.

Intoxicații intestinale au fost înregistrate la 7 pacienți (11,7%), dintre care 4 (11,8%) din I grup și 3 (11,5%) - din grupul II, iar la un pacient (3,8%) din grupul II concomitent s-au depistat benzi de *T.solium*. La 2 pacienți (3,3%) cu NCC (cîte un pacient din fiecare lot) în mușchii coapsei s-au palpat indurații sub formă de calcinate, ce sunt caracteristice pentru forma extracerebrală a pacienților cu cisticercoză. În urma examenului USG a bazinului mic s-a depistat la 4 paciente (5,0%) formațiuni tumorale ginecologice, dintre care 3 din ele prezentau chistom ovarian, iar o pacientă prezenta miom uterin.

Localizarea formațiunilor de volum în mușchii netezi ai uterului corespund formei extracerebrale - viscerale a cisticercozei umane. Modificările alergice în anamneză s-au manifestat la 11 pacienți cu NCC – la 7 pacienți din I grup și 4 – din al II grup. În special, au fost semnalate pete, papule sau urticarie cutanată, ca semne a unui proces complex generalizat alergic.

Anamneza medicală privind apariția și evoluția neurocisticercozei a fost completată cu date despre debutul și polimorfismul crizelor epileptice. Prima criză epileptică a fost înregistrată cu circa 51 de luni până la adresarea curentă. Diagnosticul de epilepsie a fost stabilit în mediu la 21 de luni până la adresarea curentă. Din grupul pacienților cu NCC și epilepsie - la 4 pacienți au fost atestate crize epileptice în anamneză, la un pacient au fost determinate convulsii febrile, iar la 5 pacienți – stări non-epileptice, ce deseori pot fi confundate cu crize epileptice (somniașism, bruxism, etc)

Din deprinderile nocive - tabagismul a fost înregistrat la 8 pacienți (23,5%) din I grup și la 1 pacient (3,8%) – din al II grup, iar abuz de alcool s-a determinat doar la pacienții din I grup – la 6 pacienți (17,6%), cu o diferență semnificativă statistică ($p < .05$). Prin urmare, consumul cronic de alcool crește riscul de apariție a epilepsiei; persoanele care consumă șase unități de alcool pe zi prezintă un risc de epilepsie de două ori și jumătate mai mare [20].

3.2. Examenul clinic și neurologic al pacienților cu neurocisticercoză

La toți pacienții din lotul de cercetare a fost efectuat examenul clinic obiectiv pentru excluderea afectării extracerebrale prin cisticercoză. Starea generală a fost relativ satisfăcătoare la momentul adresării la 33 de pacienți din I grup și la toți pacienții din grupul II și de gravitate medie – la 1 pacient din I grup. Tegumentele au fost apreciate ca curate, pal-roze, fără particularități – la 60 de pacienți. Ganglionii limfatici nu au fost majorați. La 4 pacienți s-au determinat formațiuni dure, bine conturate, mici la nivelul mușchilor coapsei. Din partea aparatului respirator pacienții nu au prezentat acuze, auscultativ – respirația era veziculară, raluri nu s-au atestat. Din partea aparatului cardio-vascular - zgomotele cardiace erau ritmice, clare.

În I grup cifrele medii de tensiune arterială (TA) au fost de 129/82 cu maximele 150/90 mm Hg, iar în grupul II – de 131/82 și maximele de 170/100 mm Hg, iar pulsul în I grup a fost în intervalul între 65 și 85 bătăi/minut, pe când în grupul II – între 60 și 82.

Din partea tractului gastrointestinal – acuze la moment nu au fost prezente, palpator – abdomenul era moale, indolor. Acuze din partea sistemului organelor urinare nu s-au raportat, semnul Pasternatki negativ bilateral.

Examenul neurologic efectuat la pacienții cu NCC a relevat unele particularități.

La 6 pacienți (10,0%) - 3 pacienți (8,8%) din I grup și 3 (11,5%) din al II grup - a fost determinată scăderea acuității vizuale.

Fotoreacția pupilară a fost micșorată la 11 pacienți cu NCC (18,3%), iar convergența atenuată la 52 de pacienți (86,7%). La 26 pacienți (76,5%) din I grup și 19 pacienți (73,1%) din grupul II - s-a determinat scăderea bilaterală a convergenței, iar la un pacient (3,8%) din grupul II s-a determinat abolirea convergenței bilaterale. La 8 pacienți patologie nu s-a depistat (4 (11,8%) din I grup și 4 (15,4%) - din al II grup). (Anexa 1)

Motilitatea globilor oculari a fost limitată bilateral la 7 pacienți (17,6%) din I grup și la 5 pacienți (23,0%) din grupul II. Diplopie au prezentat 6 pacienți (17,6%) (toți din I grup), iar strabism ocular - 4 pacienți (6,7%), dintre care 3 pacienți (5,0%) - manifestau strabism divergent, iar 1 pacient (1,7%) - strabism convergent.

Nistagmus orizontal și vertical a fost determinat la 49 pacienți (la 27 de pacienți din I grup și 22 - din al II grup), posibil ca un semn neurologic restant datorat neuroinfecției cronice.

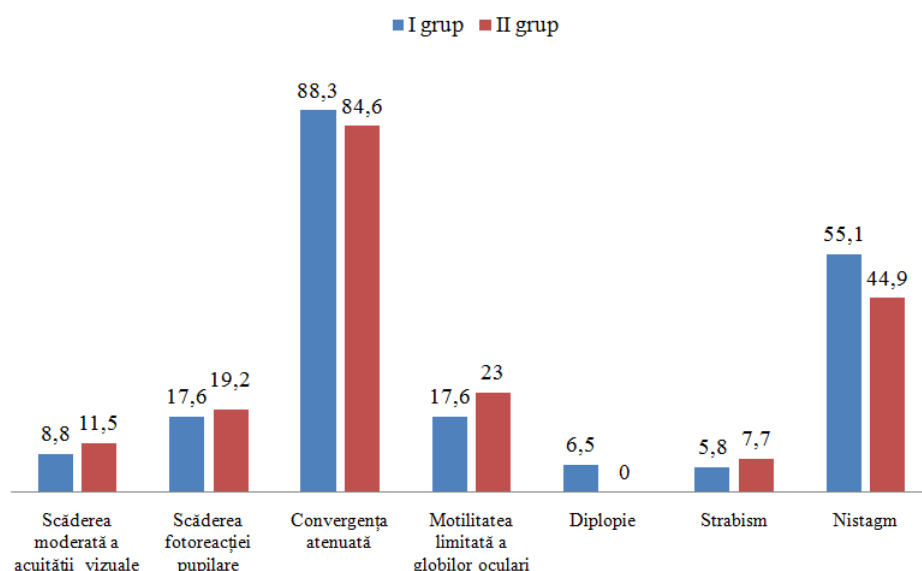


Fig. 3.4. Reprezentarea grafica a examenului neurologic

Examenul sensibilității faciale a relevat predominant hiposensibilitatea feței pe una din cele 3 ramuri. A fost afectată sensibilitatea periferică la 18 pacienți (30%) (10 (29,4%) - din I grup și 8 (30,8%) - din al II grup), iar sensibilitatea segmentară la 2 pacienți (5,9%) din I grup.

Asimetria plicilor naso-labiale s-a determinat la 38 de pacienți (63,3%), dintre care la 26 de pacienți - s-a apreciat pareză de nerv facial de origine centrală (14 pacienți (41,2%) din I grup și 12 (46,2%) - din al II grup), iar la 12 - pareză periferică pe toate 3 ramuri a nervului facial (7 pacienți (20,6%) din I grup și 5 (19,2%) - din al II grup).

La 5 pacienți din grupul II (8,3%) s-a apreciat o hipoacuzie ușoară.

Examenul neurologic al nn. cranieni I, IX, X, XI și XII n-a relevat modificări esențiale.

La pacienții cu NCC a fost evaluat deficitul neurologic motor.

S-a stabilit că 20 de pacienți (61,8%) cu NCC și epilepsie s-au prezentat cu insuficiență piramidală și 1 pacient (2,9%) cu pareză ușoară, dintre care 8 pacienți (38,1%) aveau deficit doar în mână și 13 pacienți (61,9%) – handicap în hemicorp.

Pacienții cu NCC fără crize epileptice au prezentat deficit motor în 12 pacienți (50,0%), iar 1 pacient (3,8%) a prezentat pareză ușoară, dintre care 9 (69,2%) – aveau deficit în membrul superior, iar 4 pacienți (30,8%) – în întregul hemicorp (Fig. 3.4).

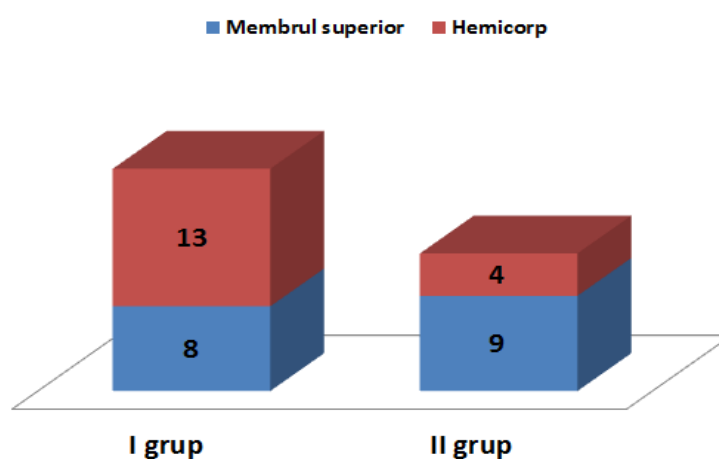


Figura 3.5. Deficitul motor la pacienții cu NCC

Semnele patologice în membrele superioare au fost prezente la 32 de pacienți (la 20 pacienți (58,8%) din I grup și 12 (46,2%)– din grupul II), iar cele inferioare – la 11 pacienți (la 8 pacienți (23,5%) din I grup și 3 (11,5%)– din grupul II).

Sensibilitatea generală a fost afectată la 11 pacienți (32,3%) din I grup - la 5 pacienți (45,5%) – doar în membrul superior și la 6 (54,5%) – sub formă de hemicorp.

În grupul II sensibilitatea a fost modificată sub formă de hipoestezie la 4 pacienți (15,4%) – la 2 (50%) – în membrul superior și la 2 (50%) – în hemicorp ($p = .0023$, chi-test = 3,46) (Fig. 3.5).

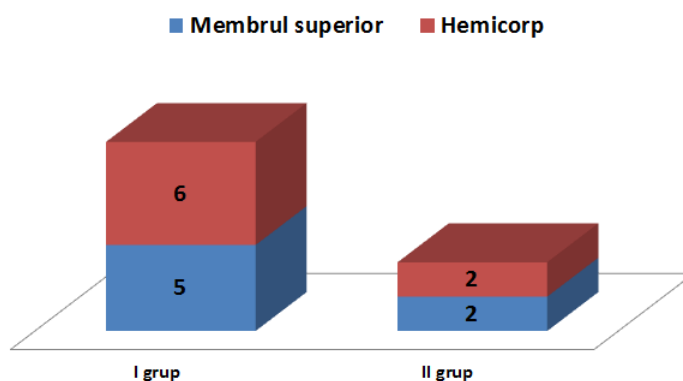


Figura 3.6. Deficitul senzitiv la pacienții cu NCC

Probele coordinatorii au fost afectate, respectiv, la pacienții cu deficit motor – la 34 pacienți (56,7%). Cea mai sensibilă poziție, în care pacientul era brusc instabil era poza Romberg, cu dificultate antero-posterioară la 25 de pacienți (73,5%) – 12 (35,3%) din I grup și 13 (50,0%) – din al II grup.

Semnele meningiene – redoarea cefei, semnele Brudzinski (superior, mediu și inferior), semnul Kernig - au fost pozitive la 3 pacienți din I grup și la 1 - din grupul II - cu forma meningiană a NCC.

Semnele automatismului oral au fost pozitive la 49 de pacienți (81,7%) – 28 de pacienți (46,7%) din I grup și 21 (35%) – din al II grup.

Dezorientarea temporo-spațială a fost apreciată la 3 pacienți din I grup (8,8%).

Prin urmare, în cadrul neurocisticercozei în urma examenului neurologic au fost evidențiate modificări subtile sau afectarea ușoară a nervilor cranieni, sub formă de micșorarea foto-reacției pupilare, diminuarea convergenței oculare și a sensibilității faciale, precum și asimetria feței. Aceste modificări au alcătuit $42,3 \pm 6,4\%$ și au sugerat o leziune fină a SNC: ele, în exclusivitate, ne vorbesc de o afectare ușoară, cauzată de NCC, cu o evoluție, de obicei, favorabilă sau mai puțin severă.

Afectarea mai complexă a SNC s-a întâlnit în $31,4 \pm 6\%$ cazuri și a alcătuit un procent mai mic în comparație cu modificările fine ($1,34:1,0$). În special, afectarea complex a fost manifestată prin leziunea căilor piramidale, exprimate prin leziunea nervilor oculomotori sub formă de diplopie, strabism convergent sau divergent și deficit motor, exprimat prin insuficiență piramidală sau pareză; prin implicarea meningelui, manifestată prin prezența semnelor meningiene; prin implicarea căilor extrapiramidale, manifestate prin nistagm exprimat și deregări coordinatorii; prin dereglarea căilor de sensibilitate.

Evoluția, în cazul afectării mai multor compartimente ale SNC, este mai puțin favorabilă, cu un prognostic mai rezervat.

3.3. Polimorfismul crizelor epileptice în cadrul neurocisticercozei

Deduțiile efectuate referitor la manifestările clinice în cadrul neurocisticercozei arată că acestea sunt polimorfe și includ diverse forme de extrapolare: epilepsie, cefalee, tulburări psihice și altele. Prin cercetarea prezentă se propune o abordare sistematizată a particularităților clinice cu o pondere variată, repartizată pe grupele de studiu. Cele mai exprimate forme clinice au fost determinate în grupul I, în care, în afară de crizele epileptice, pacienții acuză o combinație de manifestări clinice, fapt ce îi conferă o complexitate maladiei de bază (Fig. 3.7).

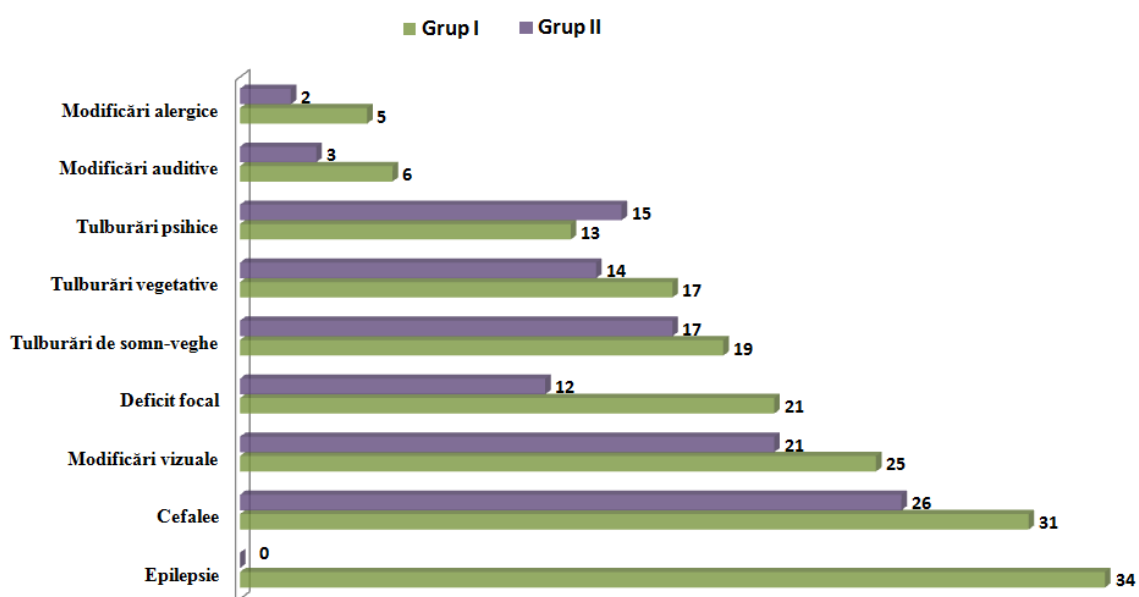


Fig. 3.7 Repartizarea manifestărilor clinice conform frecvenței lor

Cea mai manifestă formă clinică întâlnită la pacienții cu NCC este epilepsia, reprezentată prin crize epileptice variate. În cadrul eșantionului selectat crizele epileptice s-au atestat la 34 de pacienți (56,7%).

Factorii ce au condus la declanșarea crizei epileptice au fost - surmenajul fizic și psihic la 24 de pacienți (70,6%), sevrajul alcoolic la 5 pacienți (14,7%) și cefaleea la 5 pacienți (14,7%). Criza epileptică s-a declanșat prin fotostimulare la 3 pacienți (8,8%), prin infecții respiratorii acute la 3 pacienți (8,8%) și doză neadecvată a preparatului anticonvulsivant la 3 pacienți (8,8%). La 8 pacienți (23,5%) s-au produs crize pe fundalul deprivării de somn (2 cazuri), stării de exaltare (2 cazuri), hipertermiei (2 cazuri) și modificării fazelor lunii, în special în faza de lună plină (2 cazuri) (Fig. 3.8).

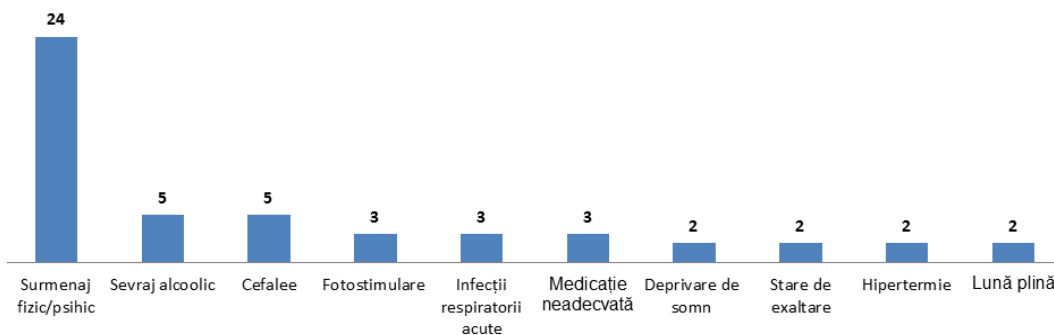


Figura 3.8. Factorii declanșatori ai crizelor epileptice

Crizele epileptice s-au provocat în diverse perioade de timp, în special ziua la 14 pacienți (41,2%), seara – la 10 pacienți (29,4%), dimineața – la 5 pacienți (14,7%), la 4 pacienți – noaptea (11,8%) și la 1 pacient – la trezire (2,9%).

Poziția pacienților în timpul crizei a fost mai frecvent cea verticală – la 15 pacienți (44,1%), urmată de poziția orizontală – la 12 pacienți (35,3%), pe șezute – la 6 pacienți (17,6%) și indiferent de poziție - doar la 1 pacient (2,9%).

După Clasificarea Internațională revizuită a Crizelor Epileptice din 2010 [19] cele mai frecvente tipuri de crize epileptice în cadrul NCC au fost: crizele generalizate tonico-clonice (CGTC) – la 7 pacienți (20,6%); crizele epileptice focale simple la 7 pacienți (20,6%), dintre care focale motorii – la 3 pacienți (8,8%), focale senzorii – la 3 pacienți (8,8%), focale autonome - la 1 pacient (2,9%); crize epileptice focale simple motorii cu trecere în crize focale complexe – la 1 pacient (2,9%), crize epileptice focale simple autonome cu trecere în crize complexe – la 1 pacient (2,9%), crize focale simple motorii cu GS tonico-clonică – la 7 pacienți (20,6%), crize epileptice focale simple senzorii cu GS tonico-clonică – la 5 pacienți (14,7%), crize epileptice focale simple autonome cu GS tonico-clonică – la 1 pacient (2,9%), crize epileptice focale complexe cu GS tonico-clonică – la 1 pacient (2,9%)

Patru pacienți (11,8%) au prezentat crize epileptice polimorfe: 1 pacient (2,9%) - crize focale simple psihice cu trecere în crize focale complexe și CGTC, 1 pacient (2,9%) - crize epileptice focale simple autonome cu GS tonico-clonică și CGTC, 1 pacient (2,9%) - crize epileptice focale simple senzorii cu GS tonico-clonică și CGTC, 1 pacient (2,9%) – crize epileptice focale simple psihice cu GS tonico-clonică, crize epileptice focale complexe și CGTC (Fig. 3.9).

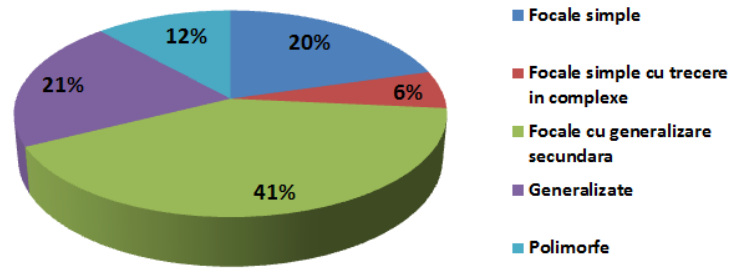


Figura 3.9. Repartizarea crizelor epileptice la pacienții din I grup, conform Clasificării Internaționale a Crizelor Epileptice

Din 34 de pacienți incluși în I grup, 7 (20,6%) – au avut doar crize epileptice focale, fără generalizare secundară, iar pierderea conștienței de la debut sau secundară unei crize focale au suportat 27 de pacienți (79,4%).

Criză epileptică cu debut motor a fost stabilită la 11 pacienți (32,3%), dintre care 3 din ei (27,3%) au prezentat crize focale motorii simple fără bilateralizare, iar 8 pacienți (72,7%) – au dezvoltat ulterior crize generalizate tonico-clonice. Crizele focale motorii simple s-au manifestat prin convulsii clonice în mîna dreapta, în hemicorpul drept sau în hemicorpul stîng cu durata de pînă la 60 sec, cu revenire rapidă la activitate. Crizele focale senzitive au fost semnalate la 9 pacienți (26,5%), dintre care doar 3 (33,3%) au manifestat crize focale senzorii simple, ce au fost caracterizate prin senzații de amortire a colțului gurii, a hemifetei, a extremității sau hemicorpului, furnicături, percepție de membru ”străin”, modificări vizuale sub formă de lumini puternice și scînteii, micropsii sau macropsii cu durata de pînă la 5 minute, urmate de cefalee, vertij sau slăbiciune generală. La restul 6 pacienți (66,6%) crizele focale simple descrise mai sus s-au complicat cu convulsii generalizate tonico-clonice.

Crizele epileptice focale vegetative au fost apreciate la 4 pacienți (11,8%), dintre care 1 pacient (25,0%) a prezentat crize vegetative focale sub formă de modificări ale culorii tegumentelor, în special, hiperemia feții, fierbințeală ce vine din hemicranii, se extinde în regiunea gîtului și membrului homolateral, însoțite de senzația de greutate, palpitații, piloerecție ce apar brusc și se finisează brusc, cu durata pînă la 5 min, iar la 3 pacienți (75,0%) – crizele au fost identice cu cele vegetative simple dar cu o durată mai prelungită și urmate de alte crize mai complexe.

Crizele epileptice focale psihice (cognitive sau afective) [19] au fost relatate la 2 pacienți (5,8%) – dintre care fenomene disfazice - la 1 pacient și modificări afective sub formă de agitație, agresivitate și neliniște – la 1 pacient, care ulterior au evoluat în alte tipuri de crize (Fig. 3.10).

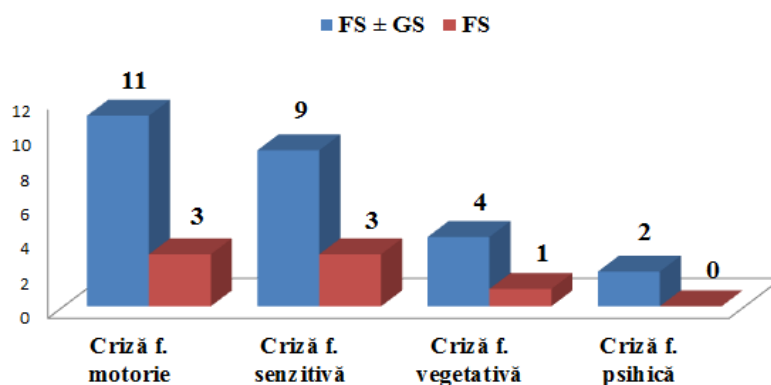


Figura 3.10. Distribuția crizelor focale cu și fără generalizare

Convulsii tonice au prezentat 23 de pacienți (67,6%), dintre care 3 pacienți (8,8%) au manifestat convulsii doar în mîna dreaptă, 1 pacient (2,9%) – în hemicorpul drept și 19 pacienți (55,9%) – convulsii tonice bilaterale.

Convulsii clonice s-au înregistrat la 25 de pacienți (73,5%), dintre care 3 pacienți (8,8%) au prezentat clonii în mîna dreaptă, 1 pacient (2,9%) – în hemicorpul drept, 2 pacienți (5,9%) – în hemicorpul stîng și 19 pacienți (55,9%) - convulsii clonice bilaterale (Fig. 3.11).

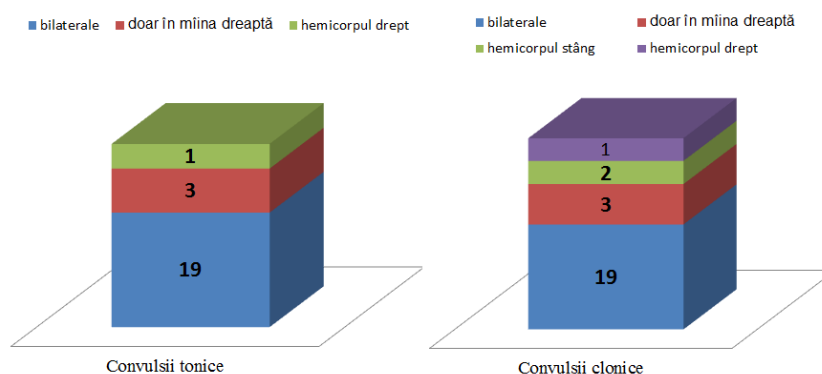


Figura 3.11. Divizarea convulsiilor în tonice și clonice

În timpul crizei generalizate tonico-clonice au fost semnalate următoarele semne clinice: paliditate – la 8 pacienți (23,5%), hipersalivație – la 15 pacienți (44,1%), privire fixă – la 5 pacienți (14,7%), imobilitate sau lipsa mișcărilor – la 3 pacienți (8,8%), țipăt involuntar – la 11 pacienți (32,4%), mușcarea limbii – la 15 pacienți (44,1%), micție sau defecație involuntară – la 6 pacienți (17,6%), automatisme – la 1 pacient (2,9%), greață – la 1 pacient (2,9%), dezorientare în timp, spațiu și persoana proprie – la 2 pacienți (5,8%).

Durata crizei a fost înregistrată pînă la 30 de secunde la 2 pacienți (5,9%), pînă la 1 minut – la 7 pacienți (20,6%), iar mai mult de 1 minut – la 25 de pacienți (73,5%).

Pacienții ce au suportat criză epileptică și-au revenit la activitate în mod rapid – în cazul a 9 pacienți (26,5%) și lent – în cazul a 25 de pacienți (73,5%).

Reveniți în starea de vigilență, imediat după criză pacienții au prezentat mai frecvent următoarele simptome: confuzie postictală – 19 pacienți (55,9%), care cel mai frecvent a fost combinată cu amnezie retrogradă a evenimentului suportat și cefalee – câte 18 pacienți (52,9%), mai rar somnolență – 13 pacienți (38,2%) și fatigabilitate – 12 pacienți (35,3%) (Fig. 3.12).

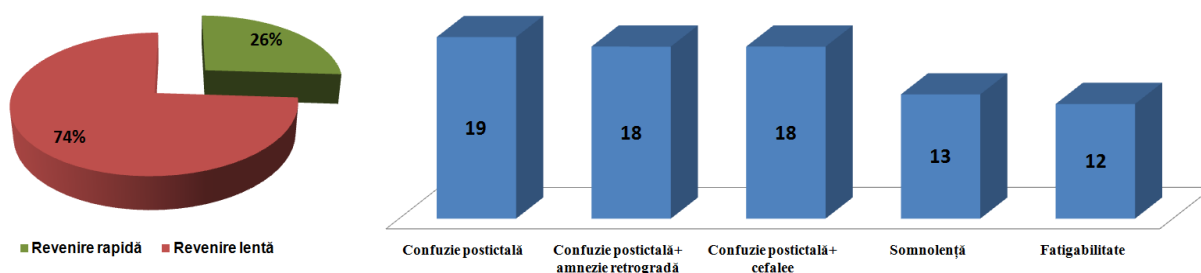


Figura 3.12. Starea postictală a pacienților cu NCC și epilepsie

Acuzele postictale mai rar întâlnite au fost: manifestările vegetative la 3 pacienți (8,8%), deficitul motor (pareza Todd) - la 2 pacienți (5,9%), iar greața, agitația psihomotorie, stările bipolare și traumatismul cranio-cerebral – la câte 1 pacient (2,9%). Nu au manifestat stare postictală pacienții ce prezentau crize focale simple (motorii, senzorii, autonome) – 9 pacienți (26,5%).

Frecvența crizelor epileptice s-a apreciat în dependență de reparația lor pe parcursul zilei (pluricotidiană), săptămînii (plurisăptămînală), lunii (plurilunară și lunară) și anului (plurianuală, anuală și sporadică) și a fost: pluricotidiană - la 1 pacient (2,9%), plurisăptămînală – la 12 pacienți (35,3%), plurilunară – la 6 pacienți (17,6%), lunară – la 1 pacient (2,9%), plurianuală – la 7 pacienți (20,6%), anuală – la 3 pacienți (8,8%), sporadică – la 3 pacienți (8,8%) și unică – la 1 pacient (2,9%) (Fig. 3.13).

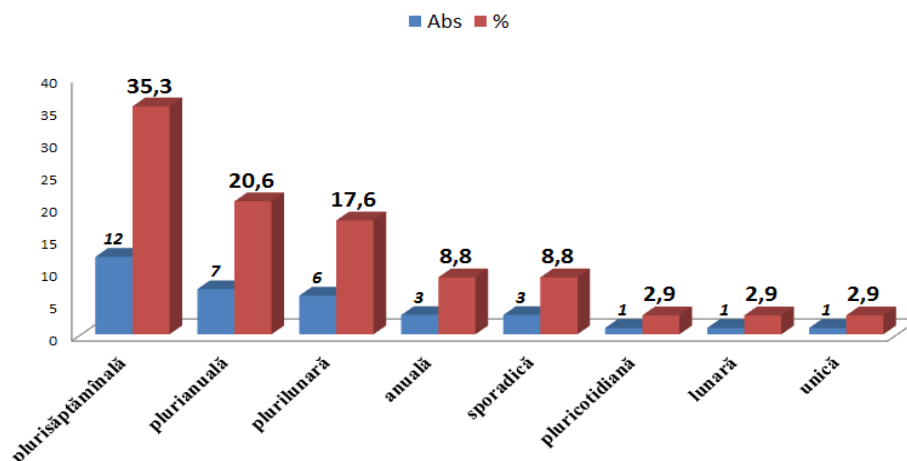


Figura 3.13. Frecvența crizelor epileptice

În afara crizelor epileptice prezentate, la 8 pacienți (13,3%) pe parcurs s-au modificat tipurile de crize epileptice: din crize epileptice focale simple (motorii, senzorii, vegetative) au evoluat în crize epileptice focale complexe – la 3 pacienți (8,8%), din crize focale simple (motorii, senzorii, vegetative) au trecut în crize epileptice focale cu GS tonico-clonică - la 4 pacienți (11,8%), din crize focale complexe au evoluat în CGTC – la 1 pacient (2,9%), iar frecvența a devenit plurilunară și pluriannuală (Fig. 3.14).

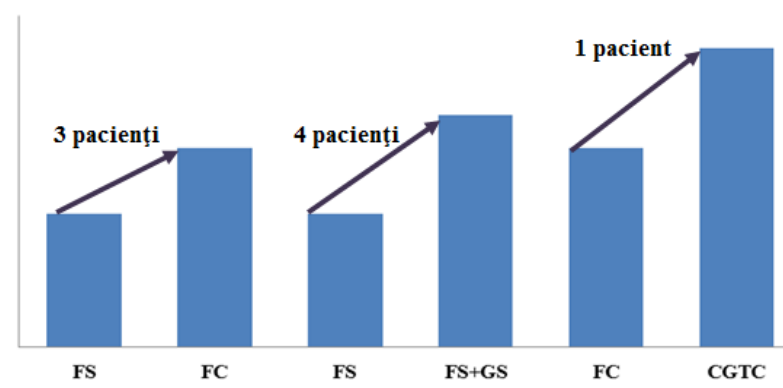


Figura 3.14. Modificarea crizelor epileptice pe parcursul bolii

Prin urmare, crizele epileptice reprezintă una din manifestările de bază a pacientului cu NCC și se întâlnește în $56,7 \pm 6,4\%$ cazuri printre pacienții cu NCC.

Polimorfismul crizelor epileptice este variat, însă o rată sporită este formată de pacienți ce dezvoltă crize focale (motorii, senzorii, autonome și cognitive) în $20,6 \pm 6,9\%$, dar care pot ulterior generaliza și trece în crize epileptice generalizate tonico-clonice în $41,2 \pm 8,4\%$.

Semiologia pleiomorfă a crizelor epileptice se datorează unui tablou neuroimagic nes-tandard/individualizat a pacientului, în special: prezența a unor focare specifice conturate la CT/IRM în diverse faze de dezvoltare a parazitului, în număr variat, de obicei amplasate parenchimos, implicând diverse structuri și regiuni cerebrale, cu un răspuns inflamator impre-vizibil al gazdei la inocularea parazitului, care ar permite un debut și o evoluție diferită al crizei epileptice.

3.4. Particularitățile clinice apreciate la pacienții cu neurocisticercoză

Cefaleea este una din acuzele prezentate în ambele grupuri și în lotul control. Acest simp-tom a fost întâlnit la 57 de pacienți (95%) din lotul I de cercetare și la 13 persoane (21,7%) din lotul control. (Tab. 3.5)

Perioada de la momentul debutului cefaleei a fost estimată în mediu la 69 luni în I grup și 86 luni – în al II grup, atestându-se o corelație în timp dintre cefalee și dezvoltarea NCC. În lotul de control debutul cefaleii s-a estimat la 12 luni circa la 53,5%.

Tabelul 3.5 Distribuția cefaleei pe grupuri

Parametrii	Lotul de cercetare (Lot I)					Lotul de control (Lot II)		
	Grupul I	%	Eroare standardă	Grupul II	%	Abs.	%	Eroare stand-ardă
Prezentă	31	91,2	±4,9	26	100	13	21,7	±5,3
Absentă	3	8,8	±4,9	-	-	47	78,3	±5,3
Total	34	100		26	100	60	100,0	

Intensitatea cefaleei a fost apreciată după scara analog vizual (VAS) de la 1 la 10 [152], care rămâne cel mai frecvent utilizată în practica clinică și permite clasificarea durerii în durere ușoară (<4) moderată (4-6) și severă (7-10). În lotul de cercetare aceasta a fost apreciată în felul următor: ușoară - la 9 pacienți (15,8%) – 7 (22,5%) din I grup și 2 (7,7%) din al II grup, moderată - la 36 pacienți (63,1%) - 16 (51,6%) din I grup și 20 (76,9%) din al II grup; și severă - la 12 pacienți (21%) – 8 pacienți (25,8%) din I grup și 4 (15,4%) – din al II grup (Fig. 3.15). În lotul control s-au obținut prevalența cefaleii după intensitate: ușoară la 8 persoane (61,5%), moderată – la 4 persoane (30,8%), iar severă – la 1 persoană (7,7%).

Ca rezultat, în lotul de cercetare s-a determinat preponderent cefaleea moderată și severă, comparativ cu lotul de control, cu o diferență statistică semnificativă, la o valoare $\chi^2 = 43.2$, iar $p < .001$ (valoarea corectată Yates $\chi^2 = 40,83$, iar $p < .001$)

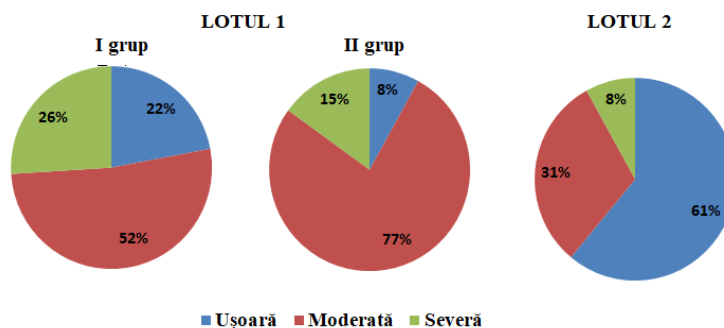


Figura 3.15. Intensitatea cefaleii la pacienții din I lot și lotul control

Caracterul cefaleii în lotul de cercetare a fost: cefalee de tip tensional (presiune) - la 38 pacienți (66,7%), dintre care 21 (84,0%) – din I grup și 17 (73,9%) – din al II grup, cefaleea de tip constrictiv (în cadrul HIC) – în 8 pacienți (14 %) - 4 (16,0%) din I grup și 4 (17,4%) din grupul II și cefaleea sub formă de migrenă (pulsatilă) - la 2 pacienți (8,7%) din grupul II. În lotul de control a fost apreciată cefaleea de tip tensional – la 8 de persoane (13,4%), de tipul constrictiv – la 3 persoane (5%) și cefaleea migrenoasă – la 2 persoane (3,4%), ce a demonstrat diferență semnificativă pe loturi, în special pentru cefaleea de tensiune și de tip constrictiv la o valoare $\chi^2 = 5.8$, iar $p < .05$ (valoarea corectată Yates $\chi^2 = 4,49$, iar $p < .05$)

După localizare, cefaleea a fost difuză – la 26 de pacienți (45,6%), 17 pacienți (94%) fiind din I grup și 9 (56%) – din al II grup, iar după regiuni ale creierului au prevalat durerile în regiunile frontale - 4 pacienți (7%), dintre care 1 pacient - din I grup și 3 - din grupul II și cele occipitale – 4 pacienți (25%) – din grupul II.

La persoanele din lotul de control cefaleea s-a localizat prevalent în regiunile fronto-temporale – în 5 cazuri (38,5%) și occipital – 5 persoane (38,5%), iar difuz – în 3 cazuri (23,0%), cu o prevalare a cefaleii difuze în lotul de cercetare cu o diferență statistică semnificativă la o valoare $\chi^2 = 24.05$, iar $p < .001$ (valoarea corectată Yates $\chi^2 = 22,0$ iar $p < .001$) (Fig. 3.16).

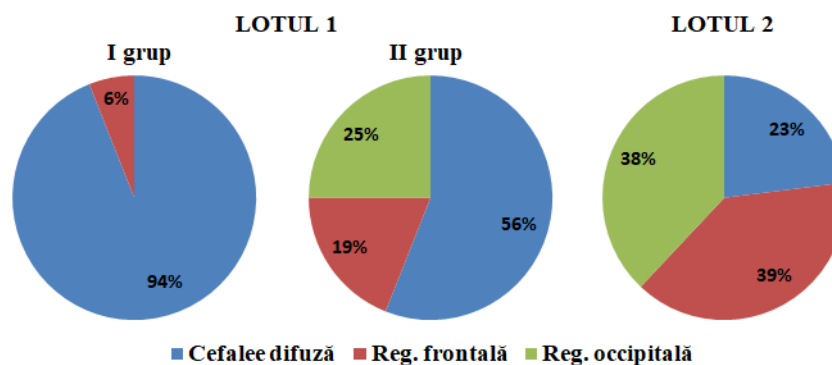


Figura 3.16. Localizarea cefaleei la pacienții din I lot și lotul control

Analizând predominanța cefaleei pe parcurs a 24 de ore am remarcat, că 38 de pacienți (66,7%) - 20 (58,8%) din I grup și 18 (69,2%) - din al II grup, suportau dureri de cap în prima jumătate a zilei. În cadrul NCC se atestă preponderent cefaleea matinală.

În lotul control s-a atestat preponderant cefalee în a doua jumătate a zilei - la 5 persoane (38,5%) și seara - la 7 persoane (53,8%), iar cefaleea matinală s-a întâlnit doar la 1 persoană (7,7%). În lotul de cercetare s-a determinat preponderent cefaleea matinală, comparativ cu lotul de control, cu o diferență statistică semnificativă, la o valoare $\chi^2 = 52,0$, iar $p < .001$ (valoarea corectată Yates $\chi^2 = 49,23$ iar $p < .001$)

Cefaleea a fost însoțită de o serie de simptome, în special: greață, vomă, modificări vizuale, anxietate, vertij, modificări vegetative, modificări auditive și slăbiciune generală. (Anexa 2)

Cel mai frecvent cefaleea a fost însoțită de vertij - la 6 pacienți (10,5%), dintre care 2 (5,9%) din I grup și 4 (15,4%) - din al II; de anxietate la 4 pacienți (7%) - 2 (5,9%) din I grup și 2 (7,7%) - din al II; de combinarea cu vertij și slăbiciune generală - la 5 pacienți (8,8%) - 1 (2,9%) din I grup și 4 (15,4%) din grupul II. În I grup cefaleea n-a fost însoțită de simptome suplimentare la 10 pacienți (29,4%), iar în grupul II - la 4 (15,4%). În lotul control cefaleea a fost însoțită preponderent de slăbiciune generală - la 7 persoane (53,8%), vertij și anxietate - la câte 1 persoană (7,7%), iar restul simptomelor însoțitoare au fost întâlnite mai rar și în diverse combinații.

Din 57 de pacienți ce au acuzat cefalee - la 9 pacienți (15,8%) intensitatea cefaleii s-a modificat pe parcurs - din cefalee de intensitate ușoară s-a transformat în cefalee moderată - la 1 pacient (2,9%) din grupul I, iar cea moderată a devenit de intensitate severă - la 8 pacienți (14,0%) - 3 (8,8%) din I grup și 5 (19,2%) - din al II grup (Fig. 3.17).

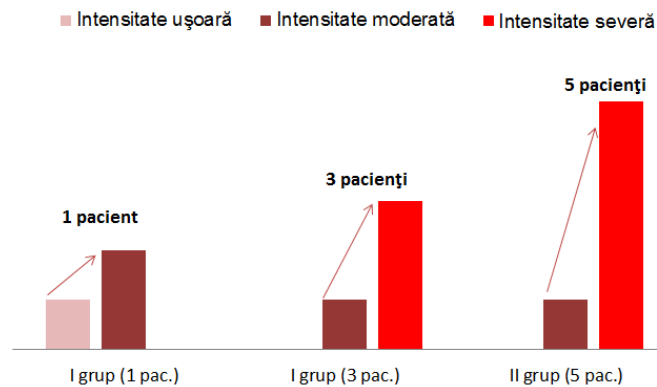


Figura 3.17. Modificarea intensității cefaleei pe parcursul bolii la pacienții din I lot

Caracterul cefaleei la fel a suportat unele schimbări – cefaleea devine de presiune – la 4 pacienți (44,4%) și de constricție – la 3 pacienți (33,3%), preponderent localizată difuz.

Prin urmare, cefaleea este un simptom clinic frecvent întâlnit la pacienții cu NCC, uneori nespecific, dar avînd unele particularități specifice: în lotul de cercetare s-a determinat preponderent cefaleea moderată și severă, localizarea cefaleei mai des difuză, cu o predominanță în orele matinale a zilei, fiind însoțită de simptome suplimentare, cum ar fi vertijul și anxietatea, iar evoluția intensității cefaleei pe parcurs a fost una negativă la $22,2 \pm 5,5\%$ din eșantion, preponderent de la o cefalee moderată, cu trecere ulterior în cefalee severă.

Tulburările psihice s-au manifestat la pacienții cu NCC cu și fără epilepsie și s-au înregistrat la 49 de pacienți (81,7%), dintre care 24 de pacienți (40%) au prezentat acuze monosimpptomatice și 25 – în diverse combinații (41,7%). Doar 11 pacienți (18,3%) n-au prezentat nici o acuză. (Anexa 3). În lotul de control la 22 de persoane (36,7%) au fost prezente tulburări psihice.

Cele mai frecvente simptome psihice au fost: depresia, întâlnită la 31 de pacienți (63,3%) – ca monosimptom la 2 pacienți (5,9%) din I grup și la 6 (23,1%) – din al II grup, iar combinat cu alte simptome psihice s-a stabilit la 15 pacienți (44,1%) din I grup și la 8 (30,8%) din al II grup; anxietatea generalizată, întâlnită la 27 de pacienți (55,1%), ca simptom singular la 6 pacienți (17,6%) din I grup și la 4 (15,4%) din grupul II, iar în combinație cu alte dereglări psihice - la 10 pacienți (29,4%) din I grup și la 7 pacienți (26,9%) din al II grup; modificările de dispoziție – la 17 pacienți (34,7%), întâlnindu-se ca simptom separat doar în grupul II - la 4 pacienți (15,4%), iar combinat - la 9 pacienți (26,5%) din grupul I și la 4 pacienți (15,4%) din grupul II; tulburările de personalitate (forma pasiv – agresivă, depresivă) s-au atestat la 8 pacienți (16,3%) – toți din I grup, dintre care 2 pacienți - erau monosimpptomatice; și fobiile (agorafobie, frica de întuneric) evidențiată la 4 pacienți (8,2%) în diverse combinații, dintre care la 3 pacienți (8,8%) din I grup și la 1 pacient (3,8%) din grupul II (Fig. 3.18), (Fig. 3.19).

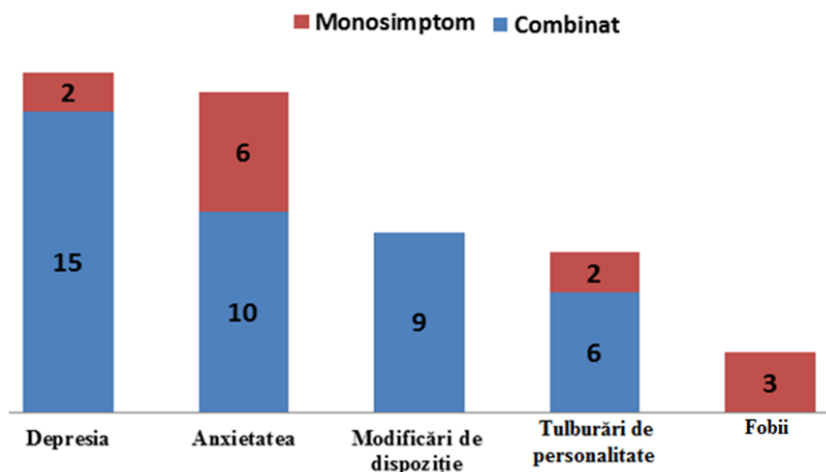


Figura 3.18. Distribuția tulburărilor psihice la pacienții din I grup

La o serie de pacienți au fost evidențiate câteva simptome psihice concomitente, dintre care cea mai frecventă combinație a fost anxietatea și depresia – la 8 pacienți (16,3%) – în I grup - 4 pacienți (11,8%) și în al II – 4 pacienți (15,4%), iar, suplimentar, combinate cu alte simptome psihice s-a apreciat la 7 pacienți (14,3%) – la 4 pacienți (11,8%) din I grup și 3 (11,5%) – din II grup.

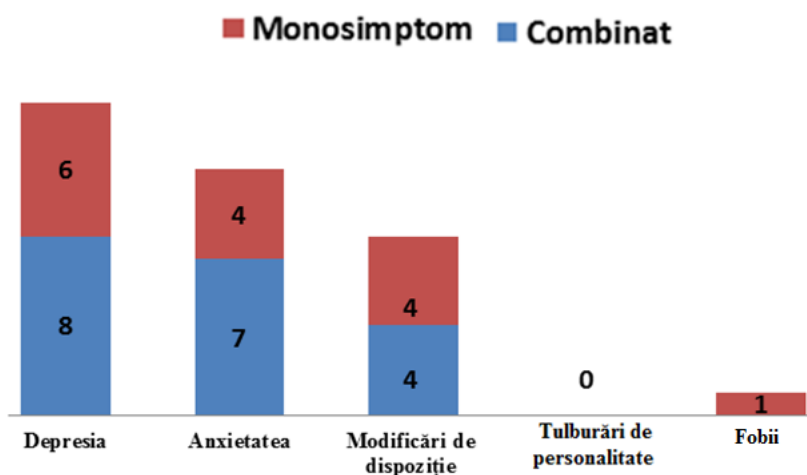


Figura 3.19. Distribuția tulburărilor psihice la pacienții grupului II

În ambele grupuri au prevalat: depresia (I grup – 50%, II – 53,8%), care conform scării Hamilton de evaluare a depresiei, a demonstrat în I grup depresie ușoară - în 9 pacienți, depresie moderată – în 7 pacienți și severă – la 1 pacient (Anexa 4) și în grupul II - depresie ușoară - la 12 pacienți, depresie moderată – la 2 pacienți (Anexa 5); și anxietatea (47,1% și respectiv 42,3%).

Evaluată conform scării Hamilton pentru anxietate, aceasta s-a manifestat la pacienții grupului I - anxietate minoră – la 11 pacienți și anxietate majoră – la 5 pacienți (Anexa 6), iar în grupul II - anxietate minoră – la 8 pacienți și anxietate majoră – la 3 pacienți (Anexa 7). Modificările de personalitate s-au depistat la 16,3% cazuri în I grup și nici la un pacient din grupul II ($p = .008$).

În lotul de control preponderent au fost prezente: anxietatea - la 8 persoane (36,4%), depresia - la 6 (27,3%), iar depresia combinată cu anxietate a fost determinată la 3 persoane (13,6%), iar cu modificări de dispoziție - la 5 de persoane (22,7%).

Modificările de personalitate nu au fost întâlnite în lotul de control (Fig. 3.20).

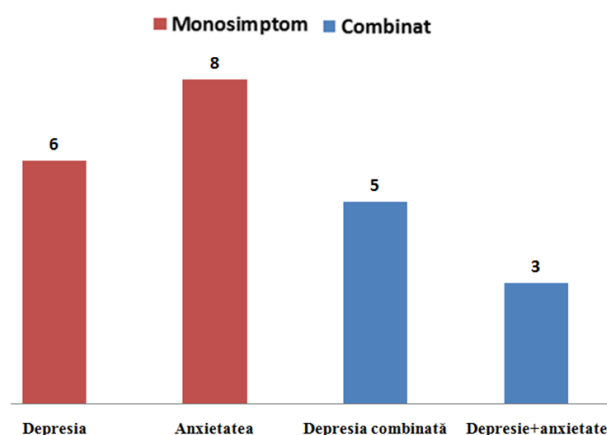


Figura 3.20. Distribuția tulburărilor psihice la persoanele din lotul control

Tulburările psihice la pacienții cu NCC și epilepsie au fost analizate în concordanță cu tipurile de crize epileptice.

La pacienții cu anxietate generalizată - la 6 pacienți (17,6%) - au prevalat crizele focale cu sau fără generalizare secundară (GS).

La 2 pacienți (5,9%) ce acuzau depresie s-au apreciat crize generalizate tonico-clonice (CGTC) și crize polimorfe.

Pacienții ce acuzau și anxietate și depresie - 6 pacienți (17,6%) — au prezentat crize focale cu sau fără GS, iar un pacient – CGTC. Cele mai complicate după semiologie s-au determinat crizele epileptice la 8 pacienți ($23,5 \pm 5,5\%$) cu tulburări de personalitate, ce au manifestat crize focale cu GS (2 pacienți), CGTC (4 pacienți) și crize polimorfe (2 pacienți) (Fig. 3.21).

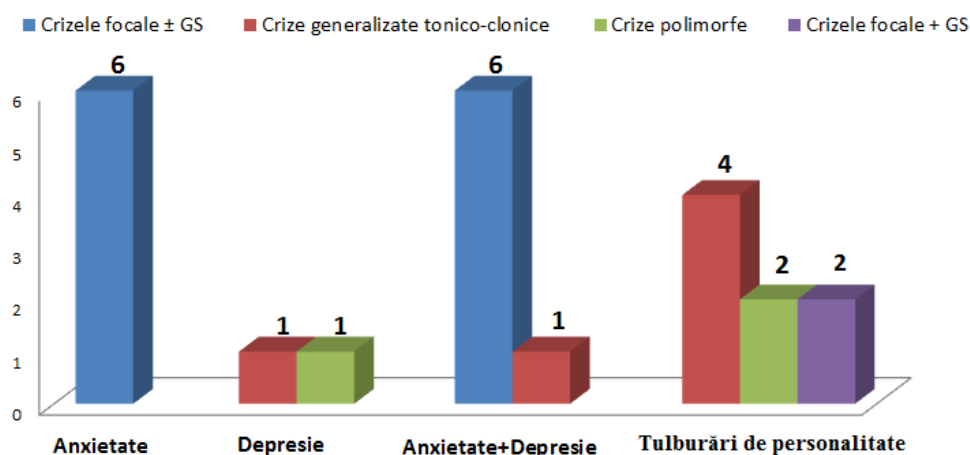


Figura 3.21. Polimorfismul crizelor epileptice în dependență de dereglările psihice la pacienții cu NCC

Apariția dereglărilor psihice a fost analizată în concordanță cu localizarea modificărilor patologice la CT/IRM.

La pacienții cu depresie și la cei cu depresie și anxietate zona de predilecție a leziunilor intracerebrale a fost regiunea parietală - 23 pacienți (46,9%), iar la pacienții cu anxietate - preponderent în zona temporală la 7 pacienți (11,7%). Toți pacienții cu tulburări de personalitate prezintă modificări specifice la nivelul regiunii fronto-parietale.

Prin urmare, tulburările psihice sub formă de depresie ($63,3 \pm 6,9\%$), în special depresia ușoară (67,7%) și anxietatea ($55,1 \pm 7,1\%$), în special anxietatea generalizată minoră (70,1%) deseori însoțesc tabloul unui pacient cu NCC.

Tulburările de personalitate mai frecvent se întâlnesc la pacienții cu NCC și epilepsie ($16,3\% \pm 6,1\%$), agravând tabloul clinic cu un polimorfism al crizelor epileptice și o evoluție complexă a maladiei de bază.

Apariția dereglărilor psihice sunt asociate leziunilor specifice, localizate preponderent în zonele parietale și fronto-parietale.

Deficitul focal a fost depistat doar la pacienții din I lot de cercetare, determinat prin deficit motor și senzitiv.

Afectarea motricității a fost semnalată la 33 de pacienți (55%), dintre care 21 de pacienți (63,6%) din I grup și 12 (36,4%) – din grupul II. Acuze la deficit motor n-au prezentat 27 de pacienți (45%).

Deficitul motor a fost segregat conform gravității afectării: insuficiență piramidală, pareză ușoară și moderată. Insuficiență piramidală în membrul superior drept a fost apreciată la 20 pacienți (58,8%) din I grup și 11 pacienți (42,3%) din grupul II. Pareză ușoară a prezentat 1 pacient (8,3%) din grupul II, iar pareză moderată – 1 pacient (4,8%) din grupul I (Fig. 3.22).

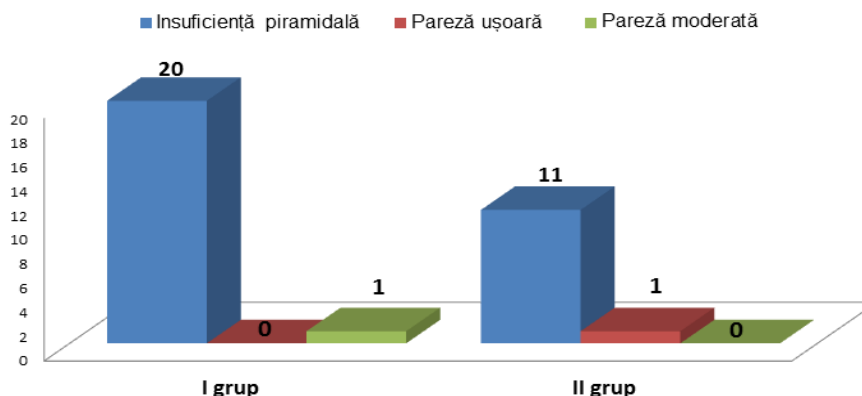


Figura 3.22. Aprecierea calitativă a deficitului motor la pacienții cu NCC

Din 21 de pacienți cu deficit focal motor din I grup - la 11 pacienți (52,4%) s-a apreciat combinarea deficitului focal motor cu cel senzitiv, iar din 12 pacienți din grupul II - la 4 pacienți (33,3%).

Hipoestezie în membre au acuzat 11 pacienți (32,4%) din I grup și 4 pacienți (15,4%) din grupul II (Fig. 3.23).

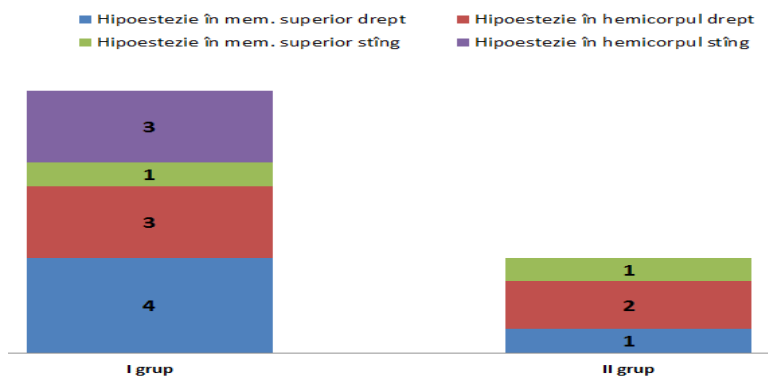


Figura 3.23. Dereglările senzitive la pacienții cu NCC

În rezultat, deficitul focal motor a fost apreciat cu o rată sporită la pacienții din grupul I - $63,6 \pm 8,4\%$, dintre care la $52,4 \pm 8,7\%$ s-a apreciat combinarea deficitului focal motor cu cel senzitiv, apreciind un nivel de afectare cerebrală mai avansat și un polimorfism mai complex al formelor de manifestare a bolii comparativ cu grupul II. Toți pacienții care au prezentat deficit senzitiv acuzau indispensabil deficit motor.

Modificările vizuale au fost semnalate la 46 de pacienți (76,7%), dintre care 25 de pacienți (73,5%) din I grup și la 21 de pacienți (80,8%) din grupul II. (Anexa 4). Din lotul de cercetare 14 pacienți (23,3%) nu au prezentat acuze. În lotul de control la 14 de persoane (23,4%) s-au atestat modificări vizuale, în special sub formă de ceață în fața ochilor – la 7 persoane (31,7%), săgeți – la 5 (11,7%) și combinate (săgeți și ceață în fața ochilor – 2 persoane (5,0%)).

În lotul de cercetare au prevalat următoarele simptome: ceață în fața ochilor, care ca simptom separat s-a atestat la 4 pacienți (11,8%) din I grup și la 7 (26,9%) – din al II grup, iar în combinație cu alte simptome vizuale – la 15 pacienți (44,1%) din I grup și la 7 (26,9%) – din al II grup; micropsii și macropsii, ce au fost monosimptomatice la 3 pacienți (8,8%) din I grup și 5 (19,2%) – din al II grup, împreună cu ceață - s-au determinat la 10 pacienți (29,4%) din I grup și la 5 (19,2%) - din al II grup, iar cu alte simptome vizuale – la 3 pacienți din grupul II; fotofobia ca simptom aparte s-a apreciat la câte un pacient din fiecare grup (2,9% și 3,8%), iar în combinație cu alte simptome vizuale – la 3 (8,8%) din I grup și 2 (7,7%) din al II; și diplopia care s-a determinat doar la pacienții din I grup – la 6 pacienți (17,6%), cu o diferență statistică semnificativă ($p= .024$) (Fig. 3.24).

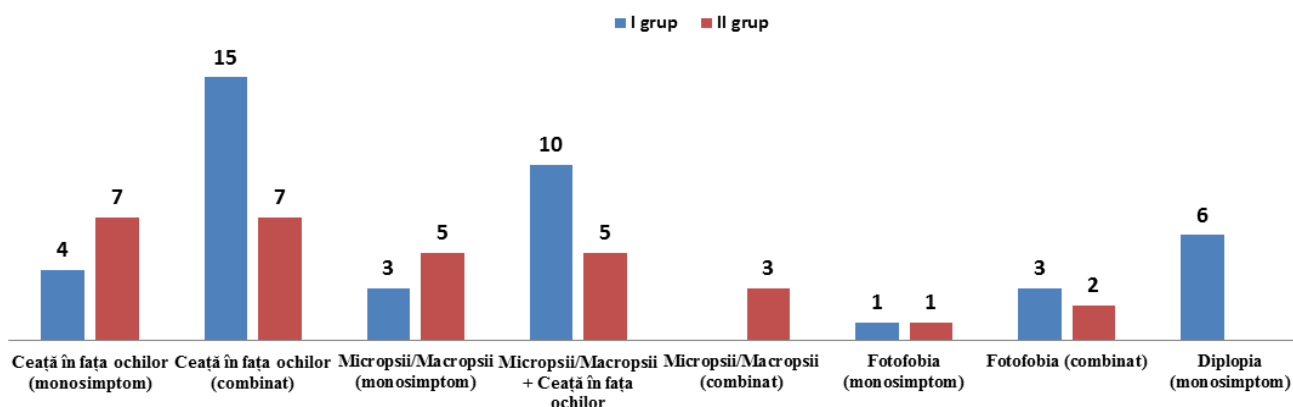


Figura 3.24. Modificările vizuale la pacienții cu NCC

Prin urmare, modificările vizuale sunt frecvente la pacienții cu NCC, iar diplopia se întâlnește în $17,6 \pm 5,6\%$ cazuri, în special, la pacienții cu o formă manifestă a bolii (sindrom meningian, sindrom epileptic, sindrom hidrocefalic), cu multiple calcinate (între 5 și 10) amplasate parenchimatous, subarahnoidian și intraventricular.

Tulburările de somn-veghe (conform DSM-5 sau Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, 2013) s-au manifestat la 36 de pacienți (60,0%), dintre care 19 (55,9%) – erau din I grup și 17 (65,4%) – din al II.

Principala manifestare a fost insomnia, care a inclus: dificultate de adormire care ca simptom separat s-a manifestat la 24 de pacienți (64,9%) – la 13 (38,2%) din I grup și la 11 (42,3%) – din al II; treziri frecvente, care în monosimptomatică s-au atestat la 1 pacient (2,9%) din I grup și la 2 (7,7%) – din grupul II, iar în combinație cu dificultate de adormire – la 4 pacienți (11,8%) din I grup.

Oboseală după somn ca acuză sinestătătoare n-a fost depistată în I grup, iar în grupul II - la 1 pacient (3,8%).

Senzația de somn neîmplinit sau oboseala după somn în combinație cu trezirile frecvente nocturne s-au apreciat în I grup – la 1 pacient (2,9%), iar toate 3 simptome combinate au fost determinate doar în grupul II – la 3 pacienți (11,5%) (Fig. 3.25).

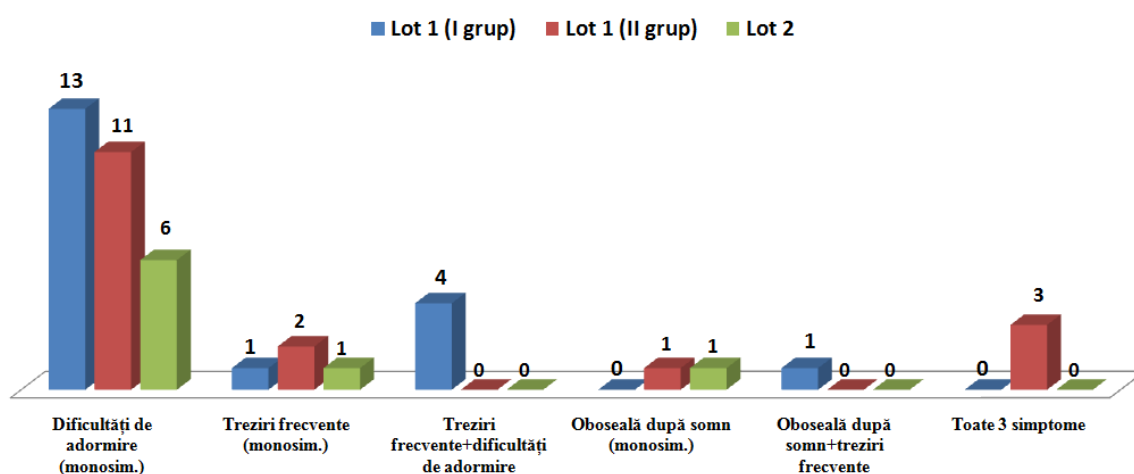


Figura 3.25. Tulburările de somn-veghe la cazurile incluse în studiu

În lotul control au fost înregistrate tulburări de somn-veghe la 8 de persoane (13,3%), printre care au prevalat: dificultatea de adormire – la 6 de persoane (75,0%), oboseala după somn - la 1 persoană (12,5%) și treziri frecvente – la 1 persoană (12,5%).

În rezultat, s-a atestat prezența modificărilor de somn în ambele grupuri, cu o prevalență a simptomului de dificultate de adormire cât ca simptom separat în $64,9 \pm 7,8\%$, atât și în combinație cu alte simptome – în $22,2 \pm 6,8\%$, cu o diferență nesemnificativă cu lotul de control.

În tabloul clinic al pacienților cu NCC la 31 pacienți (51,7%), dintre care 17 pacienți (50,0%) din I grup și 14 (53,8%) – din grupul II au fost evidențiate **fenomene vegetative**. (Anexa 9).

N-au prezentat acuze –29 de pacienți (48,3%).

În grupul pacienților cu NCC și epilepsie singular se întâlnesc doar acuze la palpitații - în 4 pacienți (11,8%) și dispnee - la 1 pacient (2,9%), iar cele mai frecvente sunt combinațiile de diverse manifestări (circa 8): palpitații în combinație cu alte simptome la 11 pacienți (32,3%), dispnee cu alte simptome - la 11 pacienți (32,3%), bufee de căldură cu alte simptome - la 6 pacienți (17,6%) și tremor cu alte simptome - la 4 pacienți (11,8%).

Pacienții din grupul II manifestă simptome vegetative separate, în special, bufee de căldură la 4 pacienți (15,4%), dispnee - la 2 pacienți (7,7%) tremor la 2 pacienți (7,7%) și palpitații - la 1 pacient (3,8%), iar în combinații - la 5 pacienți.

În ambele grupuri cele mai frecvente combinații de simptome vegetative s-au notat ca: palpitații cu dispnee - la 3 pacienți (8,8%) din grupul I și la 2 pacienți (7,7%) din grupul II; palpitații cu dispnee și bufee - la 5 pacienți din grupul I (14,7%) (Fig. 3.26).

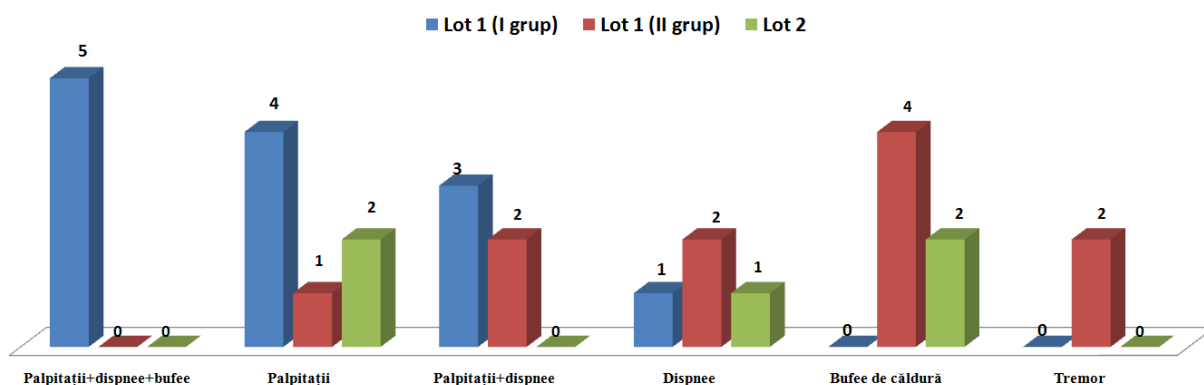


Figura 3.26. Simptomele vegetative și combinațiile lor la cazurile incluse în studiu

În lotul martor au fost notate fenomene vegetative la 5 persoane (8,4%), dintre care au fost: palpitațiile - la 2 persoane (40%), bufee de căldură - la 2 persoane (40%), dispnee - la 1 persoană (20%).

Prin urmare, modificările vegetative afectează pacienții din ambele grupuri, accentuând complexitatea și polimorfismul maladiei de bază, în special la pacienții cu NCC și epilepsie, care prezintă mai rar acuze monosimptomatice și frecvent combinații de simptome vegetative.

Dintre **modificările auditive** întâlnite la 9 pacienți (15%) cu NCC se pot evidenția: acufene la 5 pacienți (55,5%) - 4 pacienți (11,8%) din I grup și 1 (3,8%) - din grupul II; hiperacuzie la 3 pacienți (33,3%) - 2 (5,9%) - din I grup și 1 pacient (3,8%) - din grupul II; și 1 pacient (3,8%) din grupul II a prezentat hipoacuzie. În lotul de control au fost determinate modificări auditive la 8 persoane (13,3%).

Prin urmare, fenomenele auditive nu sunt specifice la pacienții cu NCC și nu denotă o afectare mai complexă a SNC.

Din ambele grupuri 7 pacienți (11,7%) au prezentat **modificări alergice** – 5 pacienți (14,7%) din I grup și 2 (7,7%) din al II grup, prezentate prin pete cutanate, localizate difuz la 2 pacienți (5,9%) din I grup și la 1 pacient (3,8%) din al II grup, combinate cu urticarie și prurit la 1 pacient (2,9%) din I grup și pete combinate cu prurit - la 1 pacient (3,8%) din grupul II; urticarie ca simptom separat a fost determinat la 1 pacient (2,9%) și combinată cu prurit – la 1 pacient (2,9%), ambii din I grup.

În lotul de control au fost determinate modificări alergice la 5 persoane (13,3%).

Prin urmare, manifestările alergice la pacienții cu NCC se întâlnesc în $11,7 \pm 4,1\%$ cazuri, constituind o manifestare generală, posibil ca un răspuns mediat de inocularea parazitului.

3.5. Investigațiile paraclinice efectuate la pacienții cu neurocisticercoză

La pacienții cu NCC au fost efectuate **investigațiile neuroimagistice** – tomografie computerizată cerebrală și imagerie prin rezonanță magnetică. Toți pacienții au efectuat CT cerebral – 60 de pacienți, iar 9 pacienți (15,0%) au efectuat ambele investigații – CT și IRM cerebral. La 16 pacienți (26,7%) a fost efectuat CT cerebral repetat, în special la pacienții cu multiple calcificate intracerebrale, cu forme extraparenchimotoase, cu o evoluție parțial favorabilă sau nefavorabilă a epilepsiei și la pacienții cu NCC, care au urmat tratament antihelmințic pentru a monitoriza evoluția procesului cauzat de helminți.

Pentru fiecare pacient din lotul de cercetare au fost analizați parametrii neuroimagistici standard. Indicii densitometrici ai substanței albe calculați după scara densitometrică Hounsfield (UH) s-au plasat în intervalul între 28-32 UH în ambele loturi (ceea ce a corespuns cu normele). Indicii densitometrici ai substanței cenușii s-a aranjat în intervalul între 40-45 UH în I grup și 36-43 UH în al II grup. Structurile medii cerebrale au fost determinate ca fiind deplasate sau fără deplasare. În I grup s-au înregistrat 33 de pacienți (97,1%) fără deplasarea structurilor cerebrale și doar la 1 pacient (2,9%) s-a atestat o ușoară deviere.

Sistemul circulator ventricular a fost examinat cu aprecierea dimensiunilor ventricolelor laterale, ventricolului 3 și 4. Cisternele bazale au fost simetrice în I grup - la 23 de pacienți (67,7%); în al II grup - la 20 pacienți (76,9%). Deformarea cisternelor bazale s-a apreciat în I grup - la 11 pacienți (32,3%), în grupul II - la 6 pacienți (23,1%). Șanțurile corticale nelărgite normale s-au prezentat la 8 pacienți (23,5%) din I grup și la 10 (38,5%) - din al II grup, iar lărgirea lor s-a depistat la 26 de pacienți (76,5%) din I grup și la 16 pacienți (61,5%) din al II grup.

Prin urmare, modificările patologice prezentate prin sub formă de deformarea cisternelor bazale și lărgirea șanțurilor corticale reprezintă un proces structural integrat, nelegat posibil direct de maladia de bază, dar care ar semnala un proces evolutiv de atrofie cerebrală.

Principalele particularități apreciate la investigațiile imagistice sunt prezența modificărilor specifice pentru NCC. Am stabilit că toți pacienții din lotul de cercetare au prezentat modificări patologice specifice, vizualizate prin CT sau IRM cerebral. La CT cerebral au fost apreciate schimbările imagistice specifice fiecărei faze de viabilitate a parazitului.

Cel mai mare număr l-au alcătuit pacienții cu calcificate - 55 de pacienți ($91,7 \pm 3,6\%$), ce au prezentat modificări specifice pentru ultima fază de dezvoltare a parazitului, dintre aceștia 30 de pacienți (88,2%) din I grup și 25 (96,2%) - din grupul II. La 5 pacienți ($8,3 \pm 3,6\%$) au fost prezente modificări neuroimagistice combinate.

Pentru faza veziculară a parazitului, combinată cu faza de calcificare s-a prezentat un pacient (2,9%) din I grup. La fel din I grup a fost cercetat un pacient (2,9%) cu NCC în faza coloidală, asociată cu calcificate diseminate. Combinarea fazelor 3 (faza granulară) și 4 (faza de calcificare) a fost atestată la 3 pacienți, dintre care 2 (5,9%) - din I grup și 1 (3,8%) - din grupul II. Din 5 pacienți cu diverse faze de viabilitate a paraziților - 4 au fost pacienți cu crize epileptice și doar un pacient n-a prezentat crize epileptice ($\chi^2=1,21$; $p > .05$) (Fig. 3.28)

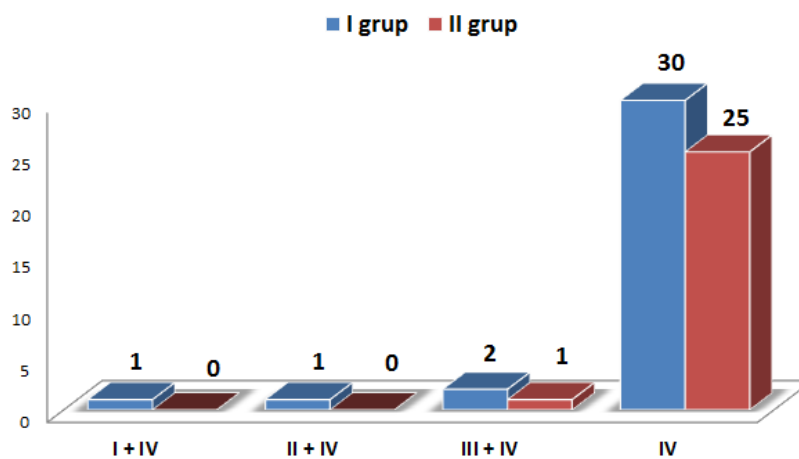


Figura 3.28. Repartizarea pacienților cu NCC în dependență de faza de viabilitate a parazitului

În rezultat, legătură dintre procesul de viabilitate a parazitului și prezența sau absența crizelor epileptice nu s-a demonstrat.

Cantitativ numărul calcificatelor depistate la pacienții incluși în studiu a variat, plasându-se în intervalul între 1 și 30 de calcificate.

Calcificate singulare s-au depistat la 15 pacienți (25%), dintre care la 10 pacienți (29,4%) din I grup și 5 (19,2%) - din grupul II. De la 2 la 5 calcificate au fost înregistrate la 33 pacienți (55%) - 14 (41,2%) din I grup și 19 (73,1%) - din al II grup.

De la 5 la 10 calcificate au fost semnalate la 7 pacienți (11,7%) - 6 (17,6%) - din I grup și 1 (3,9%) - din grupul II, iar mai mult de 10 calcificate au fost depistate la 5 pacienți (8,3%) - la 4 (11,8%) - din I grup, la 1 (3,9%) - din al II grup (Fig. 3.29).

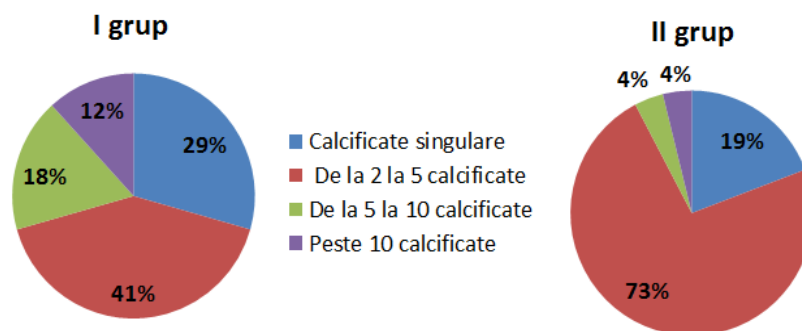


Figura 3.29. Repartizarea pacienților după numărul de calcificate intracerebrale

O diferență statistic semnificativă am atestat în lotul de cercetare (grupurile I și II) în ce privește numărul de leziuni identificate la CT și prezența crizelor epileptice.

Din 34 de pacienții cu NCC și epilepsie - 24 (70,6%) prezentau până la 5 leziuni la CT, iar 10 pacienți (29,4%) - mai mult de 5. Dintre pacienții cu NCC fără crize - 24 (92,3%) aveau până la 5 formațiuni și doar 2 (7,7%) - mai mult de 5 ($\chi^2=4,34$; $p < .05$).

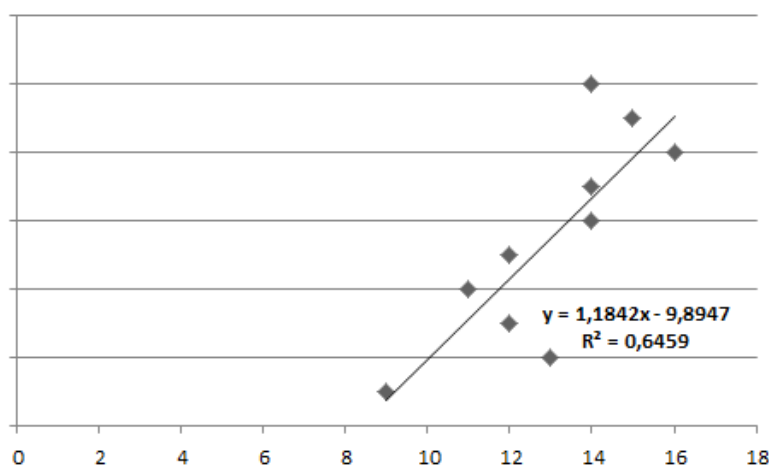
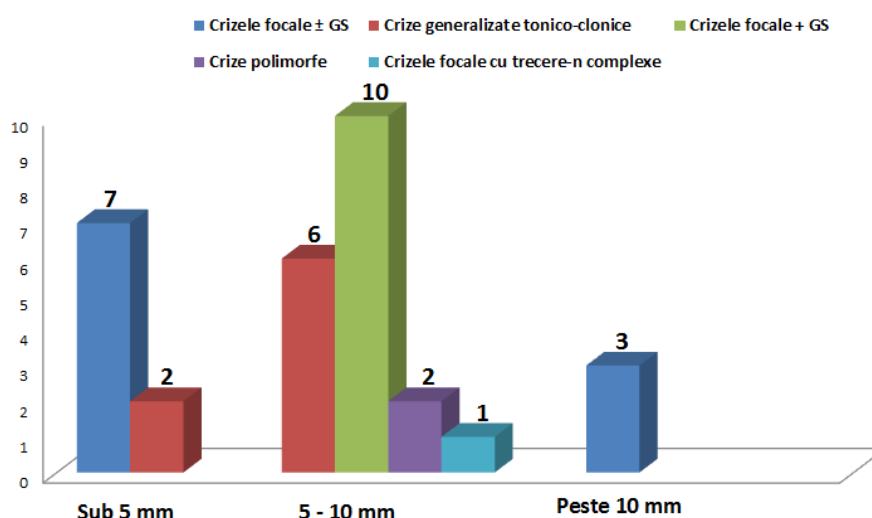


Figura 3.30. Scatter-plot pentru legătura între numărul calcinatelelor și crizele epileptice

Din figura prezentată (Fig. 3.30) mai sus observăm, că coeficientul de corelație a lui Pearson are semnul pozitiv, ceea ce denota o corelație directă pozitivă, iar deoarece valoarea lui $r=0,64$ aparține intervalului $[0,6; 0,8]$, se poate indica o corelație înaltă între numărul calcinatelor >5 și crizele epileptice la pacienții cu NCC. Prin urmare, există o diferență statistic semnificativă între numărul de leziuni la CT și prezența sau absența crizelor epileptice: la $29,4\pm 7,8\%$ dintre pacienți cu mai mult de 5 leziuni intracerebrale, crește riscul dezvoltării crizelor epileptice. Pacienții cu NCC au prezentat calcificate de formă regulată - rotundă (la 22 pacienți), ovalată (la 14 pacienți) sau mixtă (la 23 de pacienți).

Dimensiunile calcificatelor la acești pacienți s-au amplasat într-un diapazon larg de la 1 mm până la 20 mm. La 17 pacienți (28,3%), dintre care 9 (26,5%) - din I grup și 8 (30,8%) - din grupul II, s-au apreciat calcificate de 1-5 mm, iar la 29 de pacienți (48,3%), dintre care 19 (55,9%) - din I grup și 10 (38,5%) - din al II grup, s-au vizualizat calcificate de 5-10 mm. Dimensiunile calcificatelor între 10 mm și 20 mm s-au determinat la 3 pacienți (5,0%) – toți din grupul I. La 11 pacienți (18,3%) - au fost înregistrate combinații de calcinate de câteva dimensiuni. La pacienții cu NCC și epilepsie au fost determinate tipurile crizelor epileptice în dependență de dimensiunile calcificatelor. În cazul dimensiunilor până la 5 mm – au fost observate, în special, crize focale simple fără sau cu GS tonico-clonică (la 7 pacienți) și CGTC (la 2 pacienți). La pacienții cu calcificate cu marimile 5-10 mm au fost apreciate preponderant crize focale cu GS tonico-clonică (la 10 pacienți), CGTC (la 6 pacienți), crize polimorfe (la 2 pacienți) și crize focale simple cu trecere în complexe (la 1 pacient).

Pacienții cu calcificate de dimensiuni mai mari de 10 mm au prezentat crize focale cu sau fără GS tonico-clonică (3 pacienți) (Fig. 3.31).



Figură 3.31. Relația dintre dimensiunile calcificatelor și tipurile crizelor epileptice

Prin urmare, la pacienții cu NCC au prevalat calcificatele cu dimensiunile de 5-10 mm ($48,3 \pm 6,5\%$) și doar în grupul I ($5,0 \pm 2,8\%$) au fost identificate calcificate cu dimensiunile mai mari de 10 mm.

Cele mai complexe crize epileptice s-au determinat la $55,9 \pm 8,5\%$ dintre pacienții cu calcinate de mărimile 5-10 mm, cu prevalarea crizelor focale cu GS tonico-clonică ($52,6\%$) și CGTC ($31,6\%$).

Localizarea calcificatelor a fost diseminată pe ariile corticale și a constituit: 51 de calcificate - pe zonele frontale (35 din I grup și 16 - din al II grup); 72 - pe ariile temporale (46 - I grup și 26 - II grup), 87 - pe regiunile parietale (53 - din I grup și 34 - din II grup) și 41 de calcificate - pe zonele occipitale (14 - I grup și 27 - din al II grup) (Fig. 3.32).

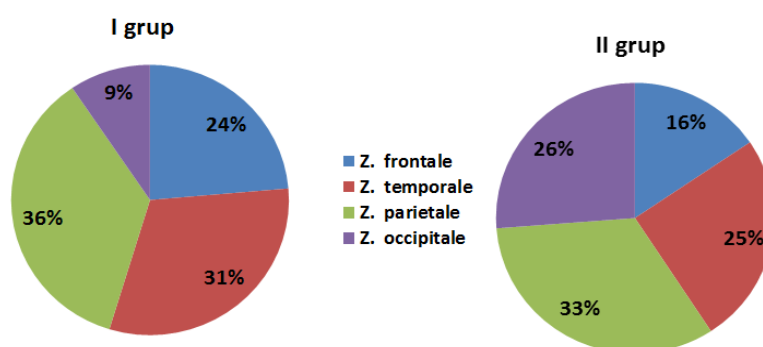


Figura 3.32. Localizarea calcificatelor la pacienții cu NCC

Regiunea parietală s-a dovedit a fi cea mai frecvent afectată de paraziți, în special structurile profunde la joncțiunea între substanța albă și cea cenușie [105] în ambele grupuri relativ uniform.

Calcificatele din regiunea occipitală s-au întâlnit mai frecvent la pacienții din grupul II, cu o diferență statistică comparativă pe grupuri ($p = .00021$, chi-test = 12,68).

Zonele frontale și temporale, fiind bogat vascularizate, prezintă o vulnerabilitate accentuată, astfel se determină o prevalare a modificărilor patologice în regiunile menționate, în special, la pacienții din I grup ($p = .00052$, chi-test = 18,2).

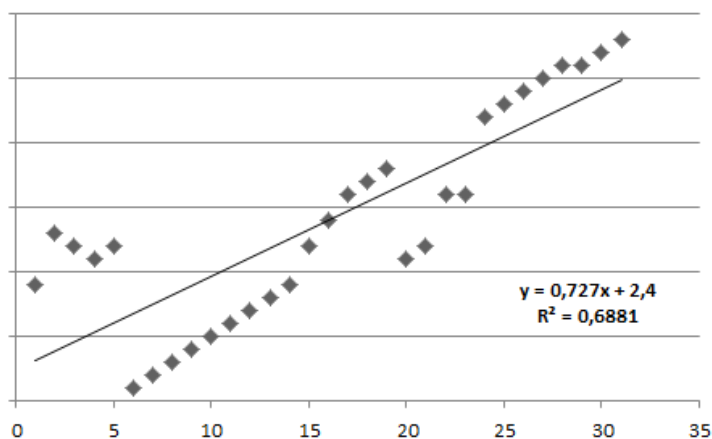


Figura 3.33. *Scatter-plot* pentru legătura între afectarea regiunii fronto-temporale și crizele epileptice

Din figura prezentată mai sus (Fig. 3.33) observăm, că coeficientul de corelație a lui Pearson are semnul pozitiv, ceea ce denotă o corelație directă pozitivă, iar deoarece valoarea lui $r = 0,68$ și aparține intervalului $[0,6; 0,8]$, indică o corelație puternică între zona afectată (fronto-temporală) și crizele epileptice la pacienții cu NCC.

Astfel, a fost determinat prevalarea afectării regiunii fronto-temporale la pacienții din I grup și a regiunii occipitale - în grupul II. Știind că regiunea fronto-temporală este mai epileptogenă, decât regiunea occipitală, putem conchide că există o corelație puternică (coeficientul $r = 0,68$) între localizarea calcificatelor și prezența crizelor epileptice.

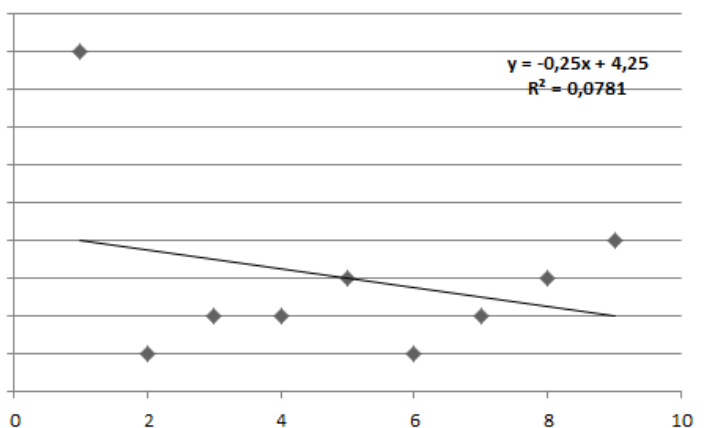


Figura 3.34. *Scatter-plot* pentru legătura între afectarea regiunii occipitale și crizele epileptice

Din figura prezentată mai sus (Fig. 3.34) observăm că coeficientul de corelație a lui Pearson are semnul negativ, ceea ce denotă o corelație inversă, iar deoarece valoarea lui $r = 0,07$ și aparține intervalului $[0,0; 0,2]$, indică o corelație foarte slabă/inexistentă între zona afectată (occipitală) și crizele epileptice la pacienții cu NCC.

Densitatea calcificatelor a variat ca diapazon între 78 și 350 - în I grup; între 150 și 250 - în al II grup.

La subiecții din grupul I au fost analizate datele clinice, neurofiziologice și cele imagistice pentru evaluarea integrală a pacienților. Analiza comparativă a datelor clinice, EEG și CT s-au dovedit a fi concordantă la 22 pacienți din 34 cu crize epileptice ($64,7 \pm 8,2\%$).

Discordanță totală a datelor expuse s-a constatat la 5 pacienți ($14,7 \pm 6,1\%$). Discordanță parțială între datele clinice, neurofiziologice și imagistice a fost determinată la 7 pacienți ($20,6 \pm 6,9\%$), dintre care la 3 pacienți ($8,8\%$) semiologia crizei n-a corespuns cu datele CT și EEG; la 2 pacienți ($5,9\%$) EEG n-a corespuns nici cu CT, nici cu particularitățile crizei, iar dintre cei 2 pacienți - la un pacient ($2,9\%$) n-au congruat datele neurofiziologice și a semiologiei ictale și la al doilea - datele CT cu cele clinice (Fig. 3.35).

Această discordanță se poate lămurii prin răspândirea crizei spre cortex prin așa-numitele "zone mute" funcționale [72].

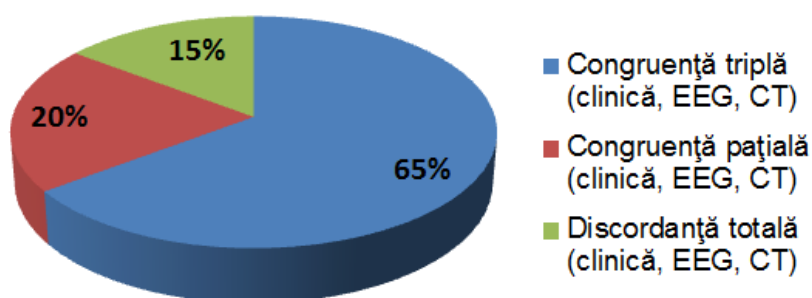


Figura 3.35. Concordanța sau discordanța datelor clinice, neurofiziologice și imagistice

Prin urmare, investigațiile imagistice sunt cruciale pentru stabilirea diagnosticului de NCC, însă este rațională și recomandabilă tactica de diagnostic integral, pentru aprecierea obiectivă a datelor obținute în urma investigațiilor și stabilirea unei tactici individualizate de tratament.

Diagnosticul serologic prin ELISA a fost efectuat la pacienții din ambele loturi (Anexa 10). Au fost evaluate 4 neuroinfecții - cisticercoza (*Taenia solium* (*T.solium*) IgG), toxoplasmoza (*Toxoplasma gondi* (*T.gondi*) IgM și IgG), toxocaroză (*Toxocara canis* (*T.canis*) IgG) și echinococoza (*Echinococcus granulosus* (*E.granulosus*) IgG) - pentru aprecierea seropozitivității și efectuarea diagnosticului diferențiat (Fig. 3.36).

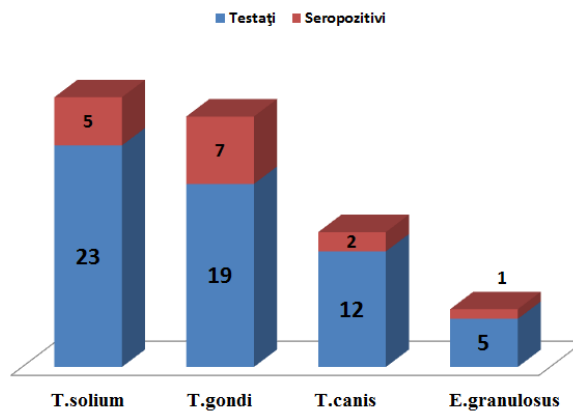


Figura 3.36. Distribuția infecțiilor conform testului ELISA efectuat

Testul serologic la *T. solium* IgG a fost efectuat la 23 (n=60) de pacienți (38,3%), dintre care la 5 (n=23) pacienți (21,7%) s-a atestat seropozitivitate, iar din ei - 2 din I grup și 3 - din II grup. La pacientul 1 din grupul I cu leziuni imagistice combinate în faza 3 și 4 de viabilitate a parazitului, serologia a fost apreciată pozitivă cu titre majorate mai mult de 4 ori.

Concomitent la acest pacient au fost evaluate testele serologice la infecțiile prin: *T. canis*, care s-au dovedit a fi negative și la *E. granulosus*, care au fost marcate prin titre slab positive (0,519 Ui/ml (N<0.350)).

Aceste date vin în concordanță cu datele literaturii de specialitate ce demonstrează faptul că la pacienții cu ELISA pozitivă la *T. solium* există reacții încrucișate în 20% cazuri cu alte infecții, în special cu echinococoza [71, 81]. Al doilea pacient din grupul I cu leziuni imagistice calcificate a prezentat analiza serologică pozitivă pentru *T. solium* IgG, fără efectuarea altor probe serologice.

La cei trei pacienți din grupul II cu leziuni imagistice calcificate au prezentat ELISA pozitivă la *T. solium* și suplimentar:

- ✓ la un pacient a fost asociată *T. gondi* pozitivă cu titrul majorat de 3 ori și *T. canis* IgG la fel pozitivă
 - ✓ la un pacient a fost asociată serologia pozitivă la *T. canis* IgG cu titre mici
 - ✓ la un pacient serologic pozitiv la *T. solium* nu s-a efectuat ELISA la alte infecții.

La infecția cu *T. gondi* IgG au fost testați 19 pacienți (31,7%), dintre care la 7 pacienți (36,8%) s-au depistat titre majorate de 2-4 ori (la 4 pacienți) și mai mult (la 3 pacienți), dintre care 3 - din I grup și 4 – din II grup. Primul pacient din I grup a fost serologic slab pozitiv doar la *T. gondi* IgG, al 2 pacient - a prezentat titre ușor pozitive pentru *T. gondi* și titre slab majorate la *T. canis*, dar negativ la *E. granulosus*, iar al 3 pacient – a prezentat titre majorate mai mult de 4 ori la *T. gondi* și negative la restul infecțiilor testate.

Pacienții din grupul II au fost, suplimentar, seropozitivi la *T. canis* IgG (2 din ei) cu titre majorate mai mult de 4 ori, al 3 pacient a prezentat doar titrul slab pozitiv la *T. gondi* IgG, iar al 4 – cu titre crescute mai mult de 4 ori doar la *T. gondi* IgG.

Infecția prin *T. canis* Ig G a fost apreciată la 12 pacienți (20%), dintre care 7 pacienți (58,3%) au fost pozitivi – 2 din I grup și 5 din al II. La 1 pacient din I grup au fost apreciate testele pozitive și la *T. gondi*, la restul infecții fiind negative.

La al 2 pacient – au fost determinate titre mici la *T. canis* și seronegativitate la restul infecțiilor. Din cei 5 pacienți din grupul II testați la *T. canis*, toți au fost seropozitivi, comparativ cu lotul I – unde infecția s-a depistat doar la 2 pacienți ($p < 0,05$).

Testul la infecția prin *E. granulosus* IgG efectuat la 5 pacienți (8,3%), a fost pozitiv la 1 singur pacient cu titre ne semnificativ majorate.

Din lotul martor aleator au fost testate 20 de persoane (33,3%), la care testele la *T. solium* au fost negative.

Prin urmare, la pacienții din ambele loturi testați la neuroinfecții s-a dovedit prezența infecției cu *T. solium* la cinci pacienți ($21,7 \pm 8,6\%$), demonstrând că serologia pozitivă depinde în mare măsură de viabilitatea parazitului. Majoritatea pacienților din studiu ($91,7 \pm 3,6\%$) prezintă la CT calcificate intracerebrale, care frecvent nu sunt active serologic.

Prezența a câteva infecții concomitente, în special a cisticercozei și a echinococozei pot fi întâlnite [71], iar infecția cu *T. canis* și *T. gondi* sunt infecții oportuniste, care rar se manifestă separat.

La pacienții cu NCC au fost efectuate teste vizând **imunoglobulinele serice**: imunoglobulina A, M, G și E (Anexa 11).

La 11 pacienți (18,3%) a fost testată Ig E – markerul reacției imun-alerģice al organismului. Din 5 pacienți din I grup - doar la 1 pacient a fost majorat titrele de circa 3 ori, iar din 6 pacienți din grupul II - trei din ei au prezentat majorarea titrelor de 2-3 ori, iar alții 3 – titrele în limitele normale. Ig A și Ig M testate la 4 pacienți (6,7%), dintre care 3 din I grup și 1 – din grupul II, au fost în limitele normei. Ig G s-a efectuat la aceiași 4 pacienți (6,7%) (3 – I grup și 1 – II grup) și, suplimentar, la 1 pacient din grupul II, la care nu s-au depistat devieri importante ale titrelor de anticorpi (Fig. 3.37).

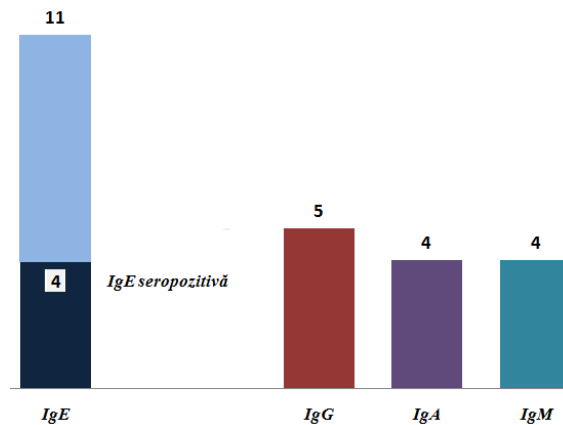


Figura 3.37. Determinarea imunoglobulinelor serice la pacienții cu NCC

În rezultat, putem concluziona că examenele paraclinice imunologice efectuate asupra imunoglobulinelor serice A, M, G nu au fost suficient de informative, pentru a crea o imagine clară asupra rolului acestora în cadrul parazitozelor, iar titrele majorate a IgE ($36,4 \pm 14,5\%$), recunoscut ca marker în alergiile sistemice n-au demonstrat legătură directă cu eozinofilia și prezența reacțiilor alergice la pacienții din studiu.

Toți pacienții din lotul de cercetare (grupurile I și II) au fost supuși **examenului oftalmologic**. Control oftalmologic repetat au efectuat 16 pacienți.

Examinarea oftalmologică a cuprins: examinarea vizus-ului; examinarea fundului de ochi cu descrierea papilei nervului optic (PNO), mediilor oculare, stării arterelor și venelor oftalmice, reflexului macular; examinarea oftalmoscopică pentru excluderea unei formațiuni de volum și examinarea câmpului vizual prin perimetrie.

Cercetarea acuității vizuale a fost evaluată prin intermediul tabelelor speciale cu litere și cifre și corectat cu ajutorul lentilelor. Pacienții din I grup au prezentat acuze la scăderea vederii în număr de 11 pacienți (32,3%), iar din grupul II – la 9 (34,6%) pacienți.

Examenul fundului de ochi cu ajutorul oftalmoscopului a determinat PNO de culoare pal-roză, normală la 52 de pacienți (86,7%), iar decolorarea PNO - la 8 pacienți (13,3%), dintre care 4 pacienți (11,7%) – din I grup și 4 pacienți (15,4%) – din al II grup. Mediile oculare transparente s-au determinat la 56 de pacienți (93,3%), iar mediile opace au fost apreciate la 4 pacienți (6,7%), câte 2 pacienți din fiecare grup (5,9% și 7,7%).

Starea arterelor oftalmice a fost apreciată ca fiind fără devieri la câte 14 pacienți din ambele grupuri, iar arterele îngustate la fundul de ochi s-au vizualizat la 32 de pacienți (53,3%) – 20 (58,8%) din I grup și 12 (46,1%) din al II grup. Venele oftalmice au fost congestionate la 56 de pacienți (93,3%), dintre care 31 (91,2%) – din I grup și 25 (96,1%) – din al II.

Reflexul macular a fost atenuat la 6 pacienți (10,0%) – un pacient (2,9%) – din I grup și 5 (19,2%) - din al II grup. Niciunul din pacienții examinați nu au prezentat formațiuni de volum la nivelul fundului de ochi.

Examinarea câmpului vizual a stabilit la 33 de pacienți (62,3%) lipsa modificărilor. Din 53 de pacienți examinați, 4 pacienți (11,7%) prezentau hemianopsie heteronimă (toți din I grup), 2 pacienți (7,7%) - hemianopsie omonimă (toți din grupul II) și 14 pacienți (26,4%), dintre care 6 pacienți (17,6%) din I grup și 8 (30,8%) – din grupul II, au manifestat îngustarea simetrică a câmpului vizual.

La controlul oftalmologic repetat a 13 pacienți din I grup, 2 pacienți prezentau apariția noilor modificări: la 1 pacient – decolorarea PNO și la 1 pacient - îngustarea simetrică a câmpului vizual. Din 3 pacienți din grupul II – la 1 pacient a apărut îngustarea arterelor oftalmice. Lipsa modificărilor evolutive au manifestat restul 13 pacienți examinați în dinamică.

Prin urmare, examenul oftalmologic nu a relevat modificări specifice pentru NCC, iar schimbările survenite la fundul de ochi și la examenul perimetric a câmpului vizual în măsură egală au afectat ambele grupuri.

Pentru aprecierea bioelectricității creierului și aprecierea activității patologice cerebrale pacienții din lotul de cercetare au fost examinați prin **electroencefalografie** (EEG) simplă, video-EEG computerizată, prin video-telemetrie și video-EEG cu deprivare de somn.

Examenul electroencefalografic a vizualizat diverse tipuri de trasee, în special, traseu organizat - la 12 pacienți (20%), traseu dezorganizat cu predominanța activității α - la 46 pacienți (76,7%) și dezorganizat cu predominanța activității lente – la 2 pacienți (3,3%).

Ritmul de bază înregistrat a fost ritmul alfa – la 56 de pacienți, ce a alcătuit 93,3%, ritmul beta – la 1 pacient (1,7%) și ritm mixt alfa-teta – la 3 pacienți (5,0%). Prezența activității lente teta a fost apreciată la 21 de pacienți (35%), activitate delta – la 1 pacient (1,7%), activitate lentă mixtă teta-delta – la 12 pacienți (20,0%). Activitate lentă n-a fost înregistrată la 26 pacienți (43,3%).

Din 60 de pacienți, 27 (45%) - au prezentat unde iritative în traseul de fond, dintre ei - 16 (47%) din I grup și 11 pacienți (42,3%) - din grupul II. Localizarea unifocalizată a undelor iritative a fost determinată în I grup la 3 pacienți (18,7%), în special, în regiunea temporală, iar din grupul II - în regiunea frontală – la 1 pacient (9,1%), în regiunea temporală – la 2 pacienți (18,1%) și occipitală – la 4 pacienți (36,3%). Pacienții din I grup au prezentat diverse combinații de localizare, cu o preponderență în regiunile fronto-temporo-parietale (8 pacienți – 50,0%) și activitate iritativă difuză - la 2 pacienți (12,5%).

Pacienții din grupul II au manifestat localizări combinate mai rar (4 pacienți - 36,3%), dintre care mai frecvent au fost cele legate de regiunea occipitală (parieto-occipitală, temporo-occipitală sau temporo-parieto-occipitală). Zona de predilecție a undelor iritative în grupul II a fost regiunea occipitală (3 – din I grup și 8 – din grupul II), ($p < .05$) (Fig. 3.38).

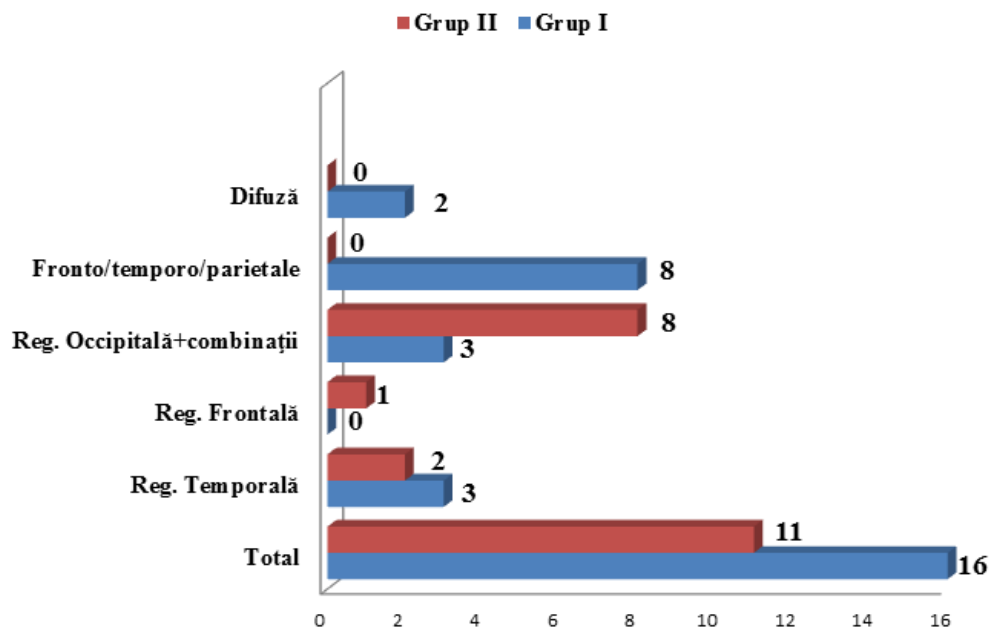


Figura 3.38. Prevalarea zonelor iritative la EEG la pacienții cu NCC

Axându-se pe aceste date, se poate opine că zona de predilecție a undelor iritative vorbește despre nivelul organizării procesului de activitate bioelectrică – cu cât sunt mai active zonele frontale și /sau fronto-temporale (grupul I), cu atât este mai avansată epileptogeneza, și vice-versa, cu cât mai implicată este regiunea occipitală (grupul II), cu atât activitatea generatoare de crize epileptice este mai subtilă.

Evaluarea în dinamică după tratament a demonstrat o ameliorare neurofiziologică cu micșorarea modificărilor iritative, respectiv: frontal – la un pacient, temporal – la 3 pacienți, parietal – la 2 pacienți și occipital – la un pacient. Activitate epileptiformă netă n-a fost apreciată la 40 de pacienți (66,7%). Modificări epileptiforme sub formă de unde - vârf izolate au fost vizualizate la 9 pacienți (39,1%), dintre care 8 (34,8%) - din I grup și un pacient (4,3%) – din grupul II), iar vârfuri multiple – s-au înregistrat la 14 pacienți (60,9%) (12 pacienți (52,2%) din I grup și 2 (8,7%) – din grupul II). Unde vârf n-au prezentat 37 de pacienți (61,7%) din ambele grupuri de pacienți. Activitate epileptiformă sub formă de complexe spike-undă izolate au fost determinate la 4 pacienți (33,3%) (3 pacienți (25,0%) – din I grup și 1 (8,3%) - din II), complexe spike-undă lentă multiple – la 6 pacienți (50,0%) (toți din I grup), iar complexe undă ascuțită-undă lentă au fost înregistrate la 2 pacienți (16,7%) din grupul I.

Zona de localizare a activității patologice epileptiforme s-a determinat la 17 pacienți, în special, regiunea frontală - la 5 pacienți (4 –din I grup și 1 – din grupul II), combinată cu regiunea temporală; temporal - la 19 pacienți (17 din I grup și 2- din grupul II, $p < .001$), dintre ei la 7 pacienți – unifocalizată (toți din I grup), iar la restul combinată cu regiunea frontală, parietală și occipitală; parietal la 6 pacienți (4 din I grup și 2 din grupul II) și occipital – la 4 pacienți (2 pacienți din I grup și 2 – din II).

Focar epileptic constituit s-a vizualizat la 14 pacienți (41,2%) - toți din I grup, dintre care la 5 – focarul s-a localizat în regiunea fronto-temporală ($p = .041$), la 4 – temporo-parietal ($p < .001$), la 2 – temporo-occipital și la 1 pacient – temporo-parieto-occipital (Fig. 3.39).

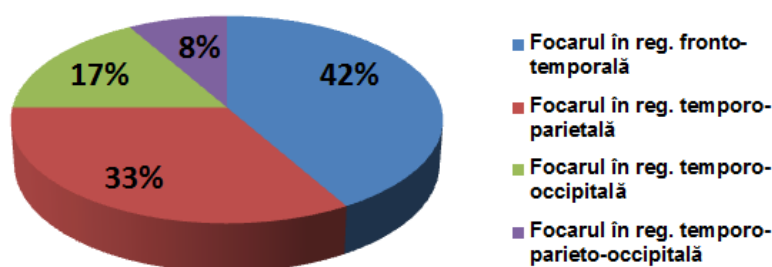


Figura 3.39. Determinarea focarelor epileptogene la pacienții din I grup

Astfel, la pacienții din I grup s-a stabilit activitate epileptiformă certă preponderent în regiunile temporale și frontale în $42 \pm 8,5\%$, mai puțin parietal și occipital, ceea ce denotă că zonele cele mai epileptogene sunt regiunile temporale și frontale, care practic nu sunt implicate la pacienții din grupul II.

După efectuarea probelor funcționale s-a modificat traseul de fond la 17 pacienți (28,3%), dintre care la 14 (23,3%) - s-a evidențiat o dezorganizare a traseului, iar un traseu exaltat s-a înregistrat la 4 pacienți (5,0%). Apariția grafoelementelor patologice sub formă de unde vârf s-au înregistrat la 8 pacienți (13,3%), iar la 3 pacienți (5,0%) – grafoelemente multiple mixte.

Unde iritative s-au apreciat la 30 de pacienți (50,0%), dintre care la 5 pacienți (16,7%), în special din I grup, au apărut zone iritative noi. S-a modificat numărul pacienților cu modificări iritative în regiunile temporale la 15 pacienți (11 - din I grup și 4 – din grupul II), parietale la 10 pacienți (6 din I grup și 4 – din grupul II) și occipitale la 11 pacienți (3 - din I grup și 8 – in grupul II, $p < .05$), fiind cât în monosimptomatică, atât și în diverse combinații. (Anexa 7)

Activitate epileptiformă s-a apreciat la 20 de pacienți, care a fost amplificată de probele funcționale, în special de proba cu hiperventilare.

S-a majorat numărul pacienților, la care se vizualiza activitate paroxismală în regiunile frontale – la 7 pacienți (6 din I grup și 1 – din grupul II, $p < .05$), temporale – la 19 pacienți (17 – din I grup și 2 – din grupul II, $p < .001$), parietale la 8 pacienți (7 - din I grup, 1 pacient - din grupul II, $p < .05$) și occipitale la 5 pacienți (3 pacienți din I grup și 2 - din grupul II). Din grupul I la 11 pacienți s-a exprimat activitatea epileptiformă cu constituirea focarului epileptogen, preponderent în regiunea fronto-temporală. După proba cu hiperventilare la 1 pacient din grupul II s-a modificat activitatea epileptiformă din fronto-temporo-parietală în fronto-temporală bilaterală. Focarul epileptogen s-a consolidat după probe la 17 pacienți ($50,0 \pm 8,6\%$) (toți din I grup), în special accentuându-se la pacienții cu localizare fronto-temporală la 6 pacienți, parieto-temporală la 4 pacienți, temporală la 3 pacienți și câte un pacient – în regiunile frontală, temporo-occipitală, fronto-parietală și temporo-parieto-occipitală.

Pentru aprecierea mai exactă a diagnosticului la 5 pacienți a fost efectuată EEG cu deprivare de somn. Aceasta a demonstrat activitate epileptiformă în regiunile: frontală - la 1 pacient, temporală - la 3 pacienți și parietală – la 1 pacient. Focar epileptogen a fost determinat la 4 pacienți, dintre care la 1 pacient localizarea s-a apreciat în zona frontală și la 3 pacienți – temporală.

Evaluarea în dinamică a pacienților cu NCC din ambele loturi a arătat o micșorare a numărului de pacienți cu modificări patologice la EEG, în special s-au aplatizat descărcările epileptiforme după instalarea tratamentului anticonvulsivant și a tratamentelor simptomatice efectuate. S-a apreciat o persistență a activității paroxismale cu localizare în regiunile fronto-temporale la 6 pacienți (toți din I grup) și temporale la - 5 pacienți (toți din I grup) și dispariția completă a modificărilor patologice din regiunile parietale și occipitale.

În rezultat, deoarece regiunile parietale și occipitale nu sunt generatoare de activitate epileptiformă refractară la tratament, s-a apreciat o evoluție mai bună și tratamentul mai efectiv în cadrul crizelor epileptice cu focar localizat parietal sau occipital.

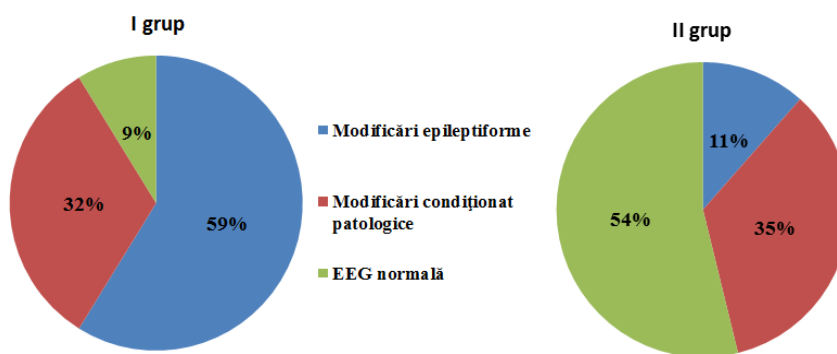


Figura 3.40. Modificările bioelectricității cerebrale la pacienții cu NCC

Datele EEG au demonstrat că în grupul pacienților cu NCC și crize epileptice 20 pacienți ($58,8 \pm 8,4\%$) aveau modificări epileptiforme și doar 3 pacienți ($8,8\%$) – prezentau un EEG fără patologie, pe când în grupul fără crize au fost respectiv – 3 pacienți ($11,5\%$) cu modificări epileptiforme și 14 pacienți ($53,8 \pm 9,8\%$) cu EEG fără patologie ($\chi^2=17,24$; $p < .001$). Restul 20 de pacienți ($33,3\%$) din ambele grupuri au prezentat modificări condiționat patologice sub formă de unde iritative, unde lente teta nespecifice, fără localizare certă a focarului patologic (Fig. 3.40).

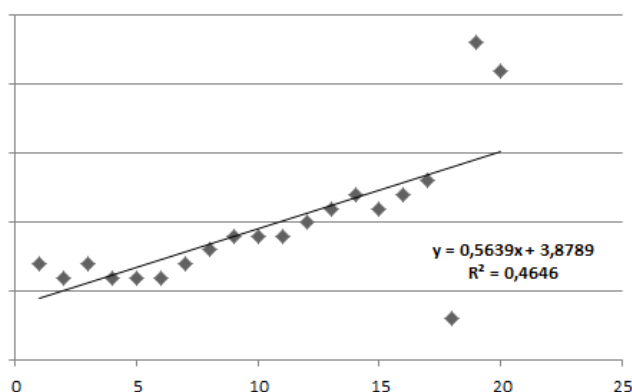


Figura 3.41. *Scatter-plot* pentru corelația între EEG cu modificari epileptogene și crizele epileptice la pacienții cu NCC și epilepsie

Din figura prezentată mai sus (Fig. 3.41) observăm, că coeficientul de corelație a lui Pearson are semnul pozitiv, ceea ce denotă o corelație directă pozitivă, iar deoarece valoarea lui $r = 0,46$ aparține intervalului $[0,4; 0,6]$ și indică o corelație rezonabilă între prezența modificărilor epileptogene la EEG și crize epileptice la pacienții cu NCC și epilepsie.

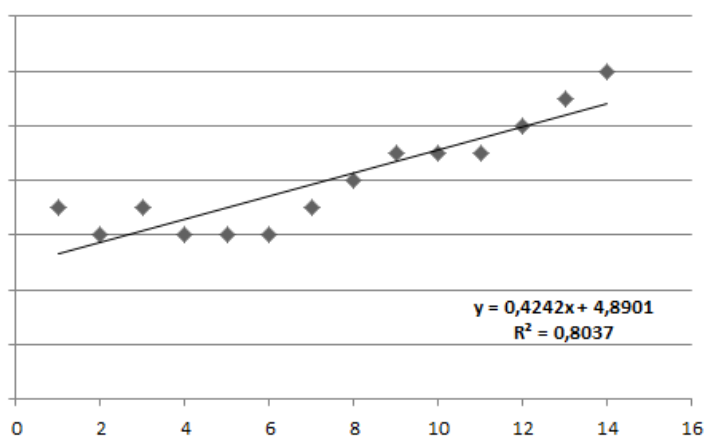


Figura 3.42. *Scatter-plot* pentru corelația între EEG normal și lipsa crizelor la pacienții cu NCC, fără epilepsie

Din figura prezentată mai sus (Fig. 3.42) observăm, că coeficientul de corelație a lui Pearson are semnul pozitiv, ceea ce denotă o corelație directă pozitivă, iar deoarece valoarea lui $r = 0,803$ și aparține intervalului $[0,6; 0,8]$, indică o corelație înaltă/foarte înaltă între prezența EEG fără modificări epileptogene și lipsa crizelor epileptice la pacienții cu NCC și fără epilepsie. Printre pacienții cu crize focale simple cu sau fără generalizare tonico-clonică s-au determinat abnormalități patologice în traseul EEG în 18 pacienți (81,8%), pe când la 4 pacienți (18,2%) – patternele EEG erau non-epileptiforme.

Printre pacienții cu crize generalizate patternul EEG a fost patologic doar la un pacient (14,3%), iar la 6 (85,7%) – traseul EEG a fost nespecific sau fără patologie ($\chi^2 = 9,34$, $p < .01$). Acest fapt sugerează că la pacienții cu crize generalizate se determină lipsa unui focar constituit, bine conturat în traseul EEG, ceea ce semnifică probabil un prognostic mai favorabil la acești pacienți. Prin urmare, particularitățile neurofiziologice evidențiate la pacienții cu NCC sunt specifice unei epilepsii simptomatice și semnifică o dezorganizare a ritmurilor corticale, pe fundalul căreia se induc modificări patologice iritative și descărcări epileptiforme focalizate.

O serie de **analize generale de laborator** au fost efectuate la pacienții cu neurocisticercoză. Analiza generală a sângelui a evidențiat valori medii ale indicelui de hemoglobină (Hb) și eritrocite – 130,8 g/l și $4,2 \times 10^{12}/l$ în I grup. Valorile patologice minime au avut o ușoară deviere de la normă până la 113 g/l și respectiv $3,5 \times 10^{12}/l$ în I grup – la 4 pacienți (11,8%). Al II grup de pacienți a prezentat parametrii medii ai Hb de 127,8 și eritrocitele - $4,1 \times 10^{12}/l$. Valorile patologice minime au fost cu o ușoară deviere de la normă până la 103 g/l a Hb și $3,4 \times 10^{12}/l$ a eritrocitelor - în al II grup la 2 pacienți (7,7%) (Anexa 12).

În ambele grupuri s-a determinat o euzinofilie exprimată: în I grup la 2 pacienți (5,9%) și în al II grup la 1 pacient (3,8%). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost majorată în ambele grupuri până la cifrele de 23,0 mm/oră, în I grup la 9 pacienți (26,5%) și în al II - la 12 pacienți (46,1%). În formula limfocitară și monocitară s-a observat o limfocitoză ușoară și o monocitoză moderat exprimată în ambele grupuri. În I grup s-a atestat limfocitoză la 2 pacienți (5,9%), iar în grupul II – la 5 pacienți (19,2%). În al II grup s-a determinat o creștere a monocitelor mai sus de $11 \times 10^9/l$ la 13 pacienți (50%) și din I grup - la 6 pacienți (17,6%).

Prin urmare, analiza generală a sângelui este o analiză mai puțin specific care ar putea indica un proces inflamator general. Eozinofilia este un marker al alergiei, determinată în helmintiaze, limfocitoza și monocitoza se întâlnește în afecțiunile parazitare și infecțioase, iar majorarea VSH denotă un proces inflamator activ general. S-a observat creșterea acestor indici prevalent în grupul II.

Analiza biochimică a sângelui a fost efectuată cu scopul evaluării stării somatice a pacienților, în special, s-au efectuat probele hepatice și renale. Testele biochimice denotă o creștere nesemnificativă a proteinei generale la 2 pacienți (5,9%) din I grup și la 1 pacient (3,8%) - din al II grup. Alaninaminotransferaza (ALAT) a fost majorat în I grup la 10 pacienți (29,4%) și la 5 pacienți (19,2%) din grupul II. Aspartataminotransferaza (ASAT) a fost mărit la 7 pacienți (20,6%) din I grup și la 2 pacienți (7,7%) - din al II grup. Glucoza sângelui a fost crescută la 3 pacienți (8,8%) din I grup. Proba cu timol a fost ridicată la 1 pacient (2,9%) în I grup. (Anexa 13)

Coprologia a fost efectuată în ambele grupuri din lotulde cercetare la 57 de pacienți, dintre care 32 de pacienți (53,3%) din I grup și 25 (41,7%) - din al II grup, fără depistarea paraziților în masele fecale (analiza negativă la paraziți). La 3 pacienți (5%) nu s-a efectuat analiza coprologică.

Examenul lichidului cefalorahidian a fost efectuat la 4 pacienți, dintre care la 1 pacient au fost depistate modificări: culoarea gălbuie, transparența opalescentă, reacția Pandi - pozitivă +++ . Restul indicilor – glucoza cu media - 2,88 și cloridele cu media de 118,5 – au fost în limitele normei.

Prin examenul general de analize de laborator, s-a apreciat creșterea indicilor hemoleucogramei, în special eozinofilie, limfocitoză, monocitoză și VSH, ce reprezintă o afectare generală, în special prevalente în grupul pacienților cu NCC fără epilepsie, iar probele biochimice, în special cele hepatice, au fost mai exprimate în grupul I.

Examenul radiologic a fost efectuat la pacienții cu NCC, la care palpator s-au depistat formațiuni la nivelul coapsei sau gambei. Din 4 pacienți (6,7%) la care au fost identificați noduli în țesutul muscular, radiografia coapsei și gambei a arătat modificări sub formă de calcinate la 1 singur pacient (1,7%).

Prin ultrasonografie au fost examinate organele interne: ficatul, căile biliare, pancreasul, rinichii, uterul și ovarele.

Examinarea prin ultrasonografie a ficatului a fost efectuată la 44 de pacienți (73,3%), dintre care la 21 (35%) – investigația dată n-a vizualizat modificări patologice, iar la 23 de pacienți (38,3%) – au fost semnalate schimbări necaracteristice pentru cisticercoză.

Ultrasonografia căilor biliare, efectuată la 43 de pacienți (71,6%), a depistat modificări nespecifice la 26 de pacienți (43,3%), iar la 17 (28,3%) - a fost normală.

Examenul pancreasului efectuat la 43 de pacienți (71,6%), n-a evidențiat patologie la 16 pacienți (26,6%), iar 27 (45%) – prezentau semne de pancreatită.

Afectarea renului a fost depistată la 17 pacienți (28,3%) și a fost manifestată, în special, prin pielonefrită și semne de inflamație nespecifică.

La pacienții cu NCC prin ultrasonografie au fost examinate organele bazinului mic, pentru excluderea afectării extracerebrale, în special, la genul feminin - forma uterină de cisticercoză. Formațiuni de volum la nivelul ovarelor, sub formă de chistom s-au depistat la 3 paciente din I grup, dintre ele la 2 paciente (3,3%) concomitent au fost depistați noduli miomatoși, localizați în uter la nivelul stratului muscular.

Prin urmare, din 60 de pacienți cu NCC, doar în $6,7 \pm 3,2\%$ cazuri au fost depistați noduli musculari, confirmați imagistic în $1,7\%$ cazuri, ceea ce denotă că forma musculară a cisticercozei nu se întâlnește frecvent în RM. Forma uterină, manifestată prin noduli miomatoși uterini, întâlnită în $3,3 \pm 3,2\%$ cazuri, de asemenea, nu este o formă frecventă în RM.

Testele neuropsihologice detectă expresia deficitului cognitiv și primele semne de demență. Ele măsoară severitatea și progresia declinului cognitiv. Cel mai efectiv și accesibil test utilizat a fost scala minimală (MMSE - Mini Mental State Examination), care a prezentat punctajul maximal - 25-30 de puncte - la 25 de pacienți (73,5%) din I grup și 20 pacienți (76,9%) din grupul II, demonstrând lipsa deficitului cognitiv la acești pacienți. Declinul cognitiv ușor cu punctaj între 20-24 a fost determinat la 8 pacienți (23,5%) din grupul I și la 6 (23,1%) - din grupul II și a fost caracterizat prin deficit de orientare, de scădere a concentrației și atenției, de micșorare a memoriei de scurtă durată (Tab. 3.6).

Tabelul 3.6. Deficitul cognitiv apreciat la pacienții cu NCC și lotul control

Loturile	Lotul 1 Grup I	%	Eroare standardă	Lotul 1 Grup II	%	Eroarea standardă	Lotul 2 Abs.	%	Eroare standardă
Deficit cognitiv									
Lipsește	25	73,5	$\pm 7,6$	20	76,9	$\pm 8,3$	58	96,7	$\pm 2,4$
Ușor exprimat	8	23,5	$\pm 7,3$	6	23,1	$\pm 8,3$	2	3,3	$\pm 2,4$
Moderat	1	2,9	$\pm 2,9$	0			0		

Deficitul cognitiv moderat cu punctajul între 10-19 la a fost stabilit doar la 1 pacient (2,9%) din I grup și s-a caracterizat prin modificările specifice deficitului cognitiv ușor și, suplimentar, deficiență a memoriei de lungă durată (Fig. 3.43).

În lotul control din 60 de pacienți deficit cognitiv ușor a fost semnalat doar la 2 pacienți (3,33%).

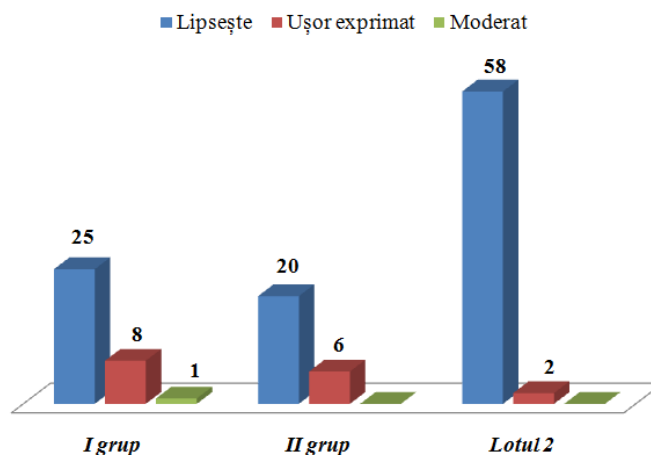


Figura 3.43. Determinarea deficitului cognitiv la pacienții cu NCC comparativ cu lotul control

La pacienții din I grup cu deficit cognitiv ușor și moderat au prevalat: crize epileptice polimorfe - la 3 pacienți (8,8%), crize generalizate tonico-clonice - la 2 pacienți (6,7%) și la 4 pacienți (11,8%) - crize focale simple cu și fără generalizare secundară.

Prin urmare, la o pătrime ($25 \pm 5,6\%$) dintre pacienții cu NCC efectuarea testelor neuropsihologice a dovedit prezența declinului cognitiv, fără o diferență semnificativă pe loturi.

Deficitul cognitiv s-a apreciat preponderent la pacienții cu crize epileptice polimorfe și generalizate tonico-clonice, mai rar manifestându-se la pacienții cu crize focale.

După stabilirea diagnosticului de NCC, pacientul necesită a fi monitorizat și evaluat în felul următor:

Algoritmul evaluării pacientului cu NCC, forma activă:

Control la 6 luni: neuroimagică prin CT/IRM cerebral, video telemetrie prin EEG, examenul oftalmologic, ultrasonografia organelor abdominale și a bazinului mic, radiografia cutiei toracice, analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, testarea neuropsihologică.

Algoritmul evaluării pacientului cu NCC, forma inactivă, de calcificare:

O dată la 12 luni: neuroimagică prin CT/IRM cerebral, video telemetrie prin EEG, examenul oftalmologic, ultrasonografia organelor abdominale și a bazinului mic, radiografia cutiei toracice, analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, testarea neuropsihologică.

3.6. Examenul molecular-genetic al sistemelor de antigeni eritrocitari și leucocitari

Sistemul de antigeni eritrocitari (ABO) și antigenii leucocitari ai sistemului de histocompatibilitate (HLA) pot predispute față de apariția bolii și se implica prin mecanisme genetice în evoluția NCC și epilepsiei datorate NCC.

La toți pacienții din lotul de cercetare a fost apreciat **sistemul antigenic al grupelor de sânge ABO** și rezus factorul.

Rezultatele obținute au fost următoarele: 10 pacienți (16,7%) au grupa I de sânge (O(I)), 41 de pacienți (68,3%) au grupa a doua (A(II)), 8 pacienți (13,3%) – grupa III (B(III)) și 1 pacient (1,7%) – grupa IV (AB(IV)). Rezus pozitiv se apreciază la 56 de pacienți (93,3%) și rezus negativ - la 4 (6,7%). Grupa a II de sânge a prevalat în ambele grupuri de pacienți – 41 de pacienți (68,3±6,0%). (Tabelul 3.7)

Tabelul 3.7 Grupele de sânge apreciate la pacienții cu NCC

Parametrii	Loturile	I	%	Eroare standardă	II	%	Eroare standardă
I		8	23,53	± 7,3	2	7,69	± 5,2
II		22	64,71	± 8,2	19	31,67	± 8,7
III		3	8,82	± 4,9	5	19,23	± 7,7
IV		1	2,94	± 2,9	0	0	
Total		34	100		26	100	

Acest fapt vine în concordanță cu datele literaturii, care denotă că antigenul A marchează grupa a II de sânge și se poate întâlni la oameni, dar și la porcine în cantități mari [9]. Știind că porcinele sunt unica gazdă pentru infecția prin *T. solium* (cisticercoză porcină), putem conchide, că există un risc sporit de a face infecție prin cisticercoză umană la persoanele cu grupa a doua de sânge, datorită prezenței antigenului A, comun pentru oameni și porcine.

Prin urmare, grupa a II de sânge poate juca rolul unui marker genetic, semnificând că persoanele ce posedă grupa a II de sânge sunt mai susceptibili față de riscul dezvoltării cisticercozei/NCC.

La toți pacienții din studiu au fost efectuate investigațiile genetice, ce au inclus **examinarea haplotipurilor sistemului leucocitar de histocompatibilitate HLA**.

Aprecierea haplotipurilor HLA DQ A1 și HLA DQ B1 conform tabelelor speciale a fost efectuată în lotul de bază (în ambele grupuri) și, suplimentar, în lotul de control.

Prezența unor haplotipuri și lipsa altora în cele 2 loturi a permis de a extinde cunoștințele despre predispoziția față de apariția NCC, riscurile și factorii favorizanți pentru inducerea fenomenelor epileptice în cadrul NCC. Fiecare persoană conține 2 alele obligatorii ale fiecărui haplotip studiat, care pot fi în stare homozigotă sau heterozigotă. Au fost apreciate cât alelele separate, atât și combinațiile lor.

Cele mai frecvente haplotipuri separate HLA DQ A1 întâlnite la pacienții cu NCC cu sau fără epilepsie au fost: HLA DQ A1 0101/0102 - la 29 de pacienți (48,33%); HLA DQ A1 0501 – la 21 de pacienți (35%), HLA DQ A1 0301 – la 17 pacienți (28,33%) și HLA DQ A1 0201 – la 15 pacienți (25%). (Anexa 14).

Îmbinările alelelor HLA DQ A1 au fost apreciate în ambele loturi, unele dintre ele determinându-se cu o pondere majorată. (Anexa 15). Cele mai frecvente combinații de alele, care s-au manifestat în grupul I au fost HLA DQ A1 0101/0102 homozigot, 0102/0102/0201 și 0103/0301. Combinarea mai frecventă a alelelor în grupul II a fost HLA DQA1 0201/0301, iar în lotul de control s-au stabilit haplotipurile 001/0102/ 0501, 0201/0501, 0301/0301 și 0501/0501. Cel mai important moment în studiul haplotipurilor HLA a fost efectuarea comparațiilor în interiorul lotului – între grupul I și II a lotului 1 și în afara lotului – separat pentru grupul I cu lotul 2, apoi grupul II cu lotul 2, între loturi în general – lotul 1 și lotul 2 pentru a aprecia:

- care haplotipuri sunt mai frecvente la pacienții cu NCC comparativ cu populația generală
- care haplotipuri sunt mai frecvente la pacienții cu NCC ce dezvoltă crize și care nu fac crize, dar au alt tablou clinic, sugestiv pentru NCC
- care haplotipuri mai frecvent pot predispuce față de infecții, în special NCC
- care haplotipuri pot proteja de apariția bolii sau de unele din caracteristicile ei (crize epileptice)
- ulterior, pentru a determina care dintre aceste haplotipuri pot servi drept markeri genetici în aprecierea dezvoltării maladiei și determinarea predispoziției ereditare față de infecția prin NCC, a susceptibilității genetice față de evoluția bolii.

Compararea haplotipurilor HLA DQ A1 ale pacienților din lotul de bază (lotul 1), compararea în interiorul lotului – a grupelor I și II a evidențiat 3 haplotipuri mai frecvent depistate, în special HLA DQ A1 0101/0102, 0201 și 0601, care, însă, după o evaluare statistică n-a demonstrat o semnificație evidentă. (Anexa 16)

Prin urmare, compararea haplotipurilor HLA DQ A1 dintre cele 2 grupe din lotul de bază nu a arătat o prevalență a careva alele, demonstrând că se pot întâlni cu aceeași frecvență în ambele grupuri de pacienți cu NCC.

Compararea haplotipurilor HLA DQ A1 între grupul pacienților cu NCC și epilepsie (grupul I) cu pacienții din lotul control (lotul 2) a evidențiat prezența a 2 haplotipuri statistic semnificativă cu $p < .05$ (Tabelul 3.8), care mai frecvent s-au întâlnit în I grup: HLA DQA1 0201 și 0601 comparativ cu populația generală.

Tabelul 3.8. Compararea haplotipurilor HLA DQ A1 între lotul 1 (grupul I) și lotul 2

Indici Haplotipuri	Lotul 1 (grup I)	Lotul 2	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0201	10	6	7,64	.0057	4,44 (1,30<OR<15,70)	RR - 3,43 (1,36<RR<8,66)
0601	5	0	10,81	.0010	-	-

Prin urmare, haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu NCC și epilepsie, decât în populația generală. În special, haplotipul HLA DQA1 0201 are o pondere de 4 ori mai mare printre pacienții cu NCC, decât în populația generală, iar haplotipul HLA DQA1 0601 se întâlnește exclusiv la pacienții cu NCC și cu epilepsie. Acest fapt sugerează ideea, că respectivele haplotipuri la pacienții cu NCC, pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta NCC și crize epileptice în contextul NCC.

Compararea haplotipurilor pacienților cu NCC fără epilepsie (grupul II) și lotul de control (lotul 2) a evidențiat haplotipurile întâlnite mai frecvent la pacienții din grupul II, în special HLA DQ A1 0101/0102, 0103 și 0201, care după o analiză minuțioasă, statistic n-a prezentat informativitate. (Anexa 17). În rezultat, printre alelele haplotipurilor HLA DQA1 la pacienții cu NCC fără crize, comparate cu populația sănătoasă, n-au fost identificate particularități specifice molecular-genetice.

La analiza comparativă în cadrul studiului a lotului de cercetare (lotul 1) versus lotul de control (lotul 2) s-au obținut diferențe statistic semnificative pentru următoarele haplotipuri: HLA DQ A1 0201; 0601 și 0501.

Primele 2 haplotipuri - HLA DQ A1 0201 și 0601 - au fost mai frecvent întâlnite la pacienții cu NCC ($p < .01$), iar haplotipul 0501 - s-a depistat preponderent în populația generală. (Tab. 3.9).

Tabelul 3.9. Studiile comparative ale haplotipurilor HLA DQA1 între lotul 1 și lotul 2

Indici Haplotipuri	Lotul 1	Lotul 2	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0201	15	6	6,44	.01	3,56 (1,17<OR<11,22)	2,92 (1,21<RR<7,04)
0601	6	0	7,34	.0067	-	-
0501	21	39	11,09	.0008	0,30 (0,14<OR<0,65)	0,54 (0,37<RR<0,80)

Aceste date ne sugerează faptul, că haplotipurile HLA DQ A1 0201 și 0601 se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu NCC, iar reieșind din datele obținute mai sus, cu compararea grupului I (lotul 1) cu lotul 2, ele se întâlnesc cu o frecvență sporită la pacienții cu NCC și epilepsie. Haplotipul HLA DQ A1 0501 este, de obicei, întâlnit în populația generală, ceea ce ar sugera rolul lui protectoriu contra dezvoltării infecției. (Fig. 3.44)

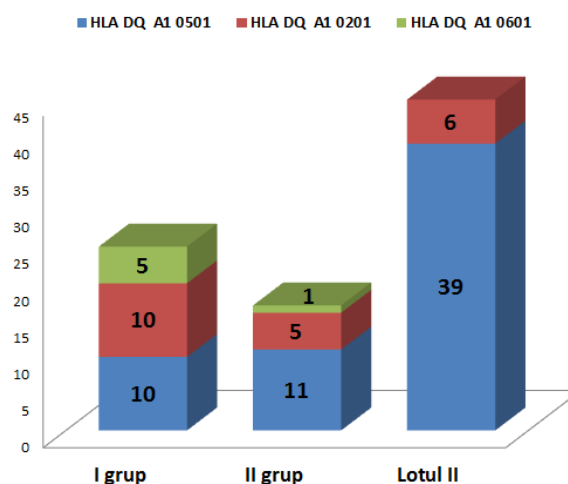


Figura 3.44. Haplotipurile HLA DQ A1 la pacienții cu NCC cu o semnificație argumentată

Prin urmare, dintre haplotipurile HLA DQA1 drept markeri genetici pentru pacienți cu NCC, în special cu NCC și epilepsie, pot fi considerate alelele HLA DQ A1 0201 și 0601. Haplotipul HLA DQ A1 0501 s-a determinat doar în populația generală, ce indică mecanisme protectorii de dezvoltare a NCC.

Pentru haplotipurile HIA DQB1 identic au fost apreciate cât alelele separate, atât și combinațiile lor. Cele mai frecvent întâlnite haplotipuri ale sistemului HLA DQB1 la pacienții cu sau fără epilepsie au fost: HLA DQ B1 0201 – la 32 de pacienți (53,33%), HLA DQB1 0301 – la 15 pacienți (25,0%), HLA DQB1 0602/0603 – la 14 pacienți (23,33%) și HLA DQB1 0302 – la 10 pacienți (13,33%) (Anexa 18).

Combinările alelelor HLA DQ B1 au fost apreciate în ambele loturi, unele dintre ele determinându-se cu o pondere mărită. (Anexa 19). Cele mai frecvente combinații de alele, care s-au manifestat în grupul I, au fost HLA DQ B1 0602/0603/0201 și 0201/0302. Combinarea mai frecventă a alelelor în grupul II a fost HLA DQB1 0201/0303, iar în lotul de control s-au apreciat haplotipurile 0201/0201 homozigot, 0502/0502 homozigot, 0501/0301 și 0501/0501 homozigot.

Cu un impact major în determinarea predispoziției ereditare față de NCC și NCC și epilepsie a fost analiza comparativă a haplotipurilor HLA DQB1 efectuată între ambele loturi – de cercetare (lot 1) și de control (lot 2), pentru aprecierea markerilor genetici întru punerea în evidență a persoanelor cu risc de dezvoltare a NCC sau a epilepsiei datorate NCC. Studiile comparative între grupul pacienților cu NCC și lotul control au demonstrat frecvența sporită a haplotipului HLA DQB1 0201 la pacienții din I lot cu o semnificație statistic veridică ($\chi^2= 4,07$; $p= .043$; OR - 2,06 ($0,96<OR<4,43$); RR - 1,49 ($1,01<RR<2,21$), apreciind haplotipul dat drept marker genetic, ce demonstrează o susceptibilitate pentru dezvoltarea NCC în populație.

Compararea haplotipurilor HLA DQB1 din lotul 1 între ambele grupuri (grup I și II) a evidențiat câteva haplotipuri, ce s-au confirmat statistic semnificative, în special HLA DQB1 0501, HLA DQB1 0303 și HLA DQB1 0302. Primele 2 haplotipuri - HLA DQB1 0501, HLA DQB1 0303 s-au determinat cu o pondere mai mare la pacienții din grupul II, iar haplotipul HLA DQB1 0302 – a fost marcat preponderent în I grup. (Tab. 3.10)

Tabelul 3.10. Studiul comparativ a haplotipurilor HLA DQ B1 din lotul 1 (între grupurile I și II)

Indici Haplotipuri	Lotul 1 (grup I)	Lotul 1 (grup II)	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0501	1	6	5,80	.016	0,1 ($0<OR<0,97$)	0,13($0,02<RR<0,49$)
0302	9	1	5,43	.0197	9,0($1,02<OR<203,94$)	6,88($0,93<RR<50,95$)
0303	1	7	7,73	.0067	0,08 ($0<OR<0,77$)	0,11 ($0,01<RR<0,83$)

Haplotipurile HLA DQB1 0501 și 0303 s-au întâlnit mai frecvent la pacienții cu NCC fără epilepsie, fiind apreciați ca markeri genetici și semnificând că pacienții ce posedă aceste haplotipuri nu vor dezvolta pe parcurs crize epileptice. Haplotipul HLA DQB1 0302 s-a depistat doar la pacienții cu NCC și epilepsie, prevalând de 9 ori mai frecvent la acești pacienți, fiind considerat un marker genetic, identificat la persoanele cu probabilitatea sporită de dezvoltare a epilepsiei pe fundal de NCC.

Analizând haplotipurile HLA DQB1 printre pacienții cu NCC și epilepsie (grupul I) și pacienții din lotul 2, s-au observat 3 haplotipuri care s-au întâlnit mai frecvent în grupul I – HLA DQB1 0201, HLA DQB1 0301 și HLA DQB1 0302.

Doar pentru alelele HLA DQB1 0201 au fost calculate diferențe statistic semnificative ($\chi^2=6,30$; $p= .012$; OR - 2,91 (1,15<OR<7,43); RR - 1,73 (1,15<RR<2,61)) (Anexa 18). Prin urmare, haplotipul HLA DQB1 0201 la pacienții din lotul 1 (grupul I) poate fi considerat marker genetic pentru dezvoltarea ulterioară la acești pacienți a crizelor epileptice.

Compararea alelelor HLA DQB1 la pacienții cu NCC fără epilepsie (grupul II) și celor din lotul 2, a evidențiat prezența mai frecventă a haplotipurilor HLA DQB1 0501, HLA DQB1 0601 și HLA DQB1 0303 la pacienții din grupul II, dintre care statistic semnificativ au fost alelele HLA DQB1 0601 și 0303. (Tab. 3.11)

Tabelul 3.11. Analiza comparativă a haplotipurilor HLA DQB1 între lotul 1 (grupul II) și lotul 2

Indici Haplotipuri	Lotul 1 (grup II) n=26	Lotul 2 n=60	X ²	p	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0601	3	1	6,78	< .01	4,79 (1,18<OR<20,10)	3,77 (1,31<RR<10,83)
0303	7	5	6,78	< .01	4,79 (1,18<OR<20,10)	3,77 (1,31<RR<10,83)

Prin urmare, haplotipurile HLA DQB1 0601 și 0303 sunt prezente mai frecvent la pacienții cu NCC fără epilepsie și mai rar întâlnite la pacienții cu NCC și epilepsie și în grupul control, deci se întâlnesc la pacienți cu NCC cu diverse manifestări clinice, cu excepția epilepsiei. Se concluzionează, că pacienții purtători ai haplotipurilor HLA DQB1 0601 și 0303 au risc minor de a dezvolta pe parcurs crize epileptice.

Deci, prezența haplotipurilor HLA DQ B1 0201, 0601, 0303, 0302 la un pacient cu NCC, sugerează originea cisticercală a leziunilor/chisturilor intracerebrale.

Prin urmare, examinarea sistemelor de antigeni eritrocitari (ABO) și leucocitari (HLA DQA1 și HLA DQB1) a evidențiat particularități importante la nivel molecular-genetic, ce ar servi drept markeri genetici pentru aprecierea predispoziției ereditare față de dezvoltarea cisticercozei/NCC și epilepsiei cauzate de NCC.

3.7. Concluzii la capitolul 3:

1. NCC afectează cu predilecție sexul feminin cu vârsta medie de 46,5±2,3 ani ($p<0,05$), preponderent din regiunile rurale (70,59% ±7,8) centrale ale Republicii Moldova. Aspectele epidemiologice relevă o importanță deosebită consumului de carne de porc, posibil insuficient prelucrată (33,3±6,1%), precum și migrării indivizilor în zonele suspecte endemice (31,7±6,0%), cum ar fi Federația Rusă, România, Polonia și Grecia.

2. Crizele epileptice reprezintă una din manifestările cele mai ilustrative ale pacientului cu NCC ($56,7 \pm 6,4\%$), prezentând o semiologie pleiomorfă, crizele epileptice se datorează în mare parte tabloului neuroimagic nestandard al pacientului, implicând diverse structuri cerebrale.
3. Dintre manifestările clinice întâlnite la pacienții cu NCC cefaleea prezintă trăsături specifice, cu o evoluție nefastă în $22,2 \pm 5,5\%$ cazuri, cu un caracter lent progresiv. Tulburările psihice, în special modificările de personalitate ($16,3 \pm 6,1\%$) se manifestă doar la pacienții cu NCC și epilepsie ($p=.008$), agravând evoluția maladiei de bază.
4. Numărul leziunilor la CT mai mult de 5 calcinate ($x^2=4,34$; $p<.05$) și localizarea lor în regiunea fronto-temporală ($p=.00052$, $\chi^2=18,2$) crește posibilitatea dezvoltării crizelor epileptice la pacienții cu NCC. Cercetările neurofiziologice demonstrează prezența modificărilor epileptiforme la $59 \pm 8,4\%$ dintre pacienții cu NCC și epilepsie și lipsa lor în $54 \pm 9,8\%$ din pacienții cu NCC fără epilepsie ($x^2=17,24$; $p<.001$).
5. Sistemele de antigeni eritrocitari (ABO) și leucocitari (HLA) pot să se implice prin mecanisme genetice în evoluția bolii. Grupa A II de sânge poate juca rolul unui marker genetic, semnificând că prezența lui poate crește riscul dezvoltării cisticercozei/NCC. Printre antigenii leucocitari HLA - haplotipurile DQA1 0201 și 0601 pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta NCC; haplotipurile DQB1 0302 și 0201 pot fi identificați la pacienții cu NCC cu o probabilitate sporită de dezvoltare a epilepsiei, haplotipurile DQB1 0501 și 0303 sunt prezente doar la pacienții cu NCC cu diverse manifestări clinice, cu excepția epilepsiei, iar haplotipului DQ A1 0501 i se oferă rolul protectiv contra dezvoltării infecției.
6. Deficitul cognitiv s-a apreciat la $25 \pm 5,6\%$ printre pacienții cu NCC, preponderent la pacienții cu crize epileptice (în $26,5 \pm 7,6\%$) și a demonstrat un declin cognitiv ușor și moderat exprimat.

4. CONDUITA TERAPEUTICĂ PERSONALIZATĂ A PACIENTULUI CU NEUROCISTICERCOZĂ

4.1. Managementul curativ al pacienților cu neurocisticercoză în dependență de viabilitatea parazitului și localizarea la nivelul SNC

Conform tradiției stabilite în practica medicală, managementul curativ al pacienților cu NCC presupune câteva direcții de bază, utilizate în formulă diferită.

În cadrul cercetării date, principalele direcții ale managementului curativ la pacienții cu NCC:

- tratamentul cu preparate antihelmintice
- tratamentul cu preparate antiepileptice
- tratamentul cu preparate antiinflamatorii steroidiene și nesteroidiene
- terapia simptomatică
- tratamentul neurochirurgical

Datorită evaluării corecte și stabilirii certe a diagnosticului a fost posibilă identificarea și aprecierea unei tactici individualizate de tratament. Schemele de terapie au fost utilizate în concordanță cu formele clinice și sindromologia clinică stabilită personalizat.

Conform clasificării bazate pe viabilitatea și localizarea parazitului în SNC al gazdei distingem următoarele categorii: faza activă, când parazitul este viabil; tranzitorie, dacă el este în faza degenerativă, și inactivă, dacă sunt dovezi ale morții lui. Fiecare categorie a viabilității se poate subdivide în forme parenchimotoase și extraparenchimotoase.

Criteriul viabilității e foarte important, el permite de a analiza evoluția parazitului și stadiile lui de dezvoltare, precum și modificările patofiziologice survenite în SNC al gazdei [34]. În baza acestei clasificări se pot contura manifestările clinice ale fiecărei forme de NCC și se pot trasa principale direcțiile terapeutice [169] (Fig. 4.1).

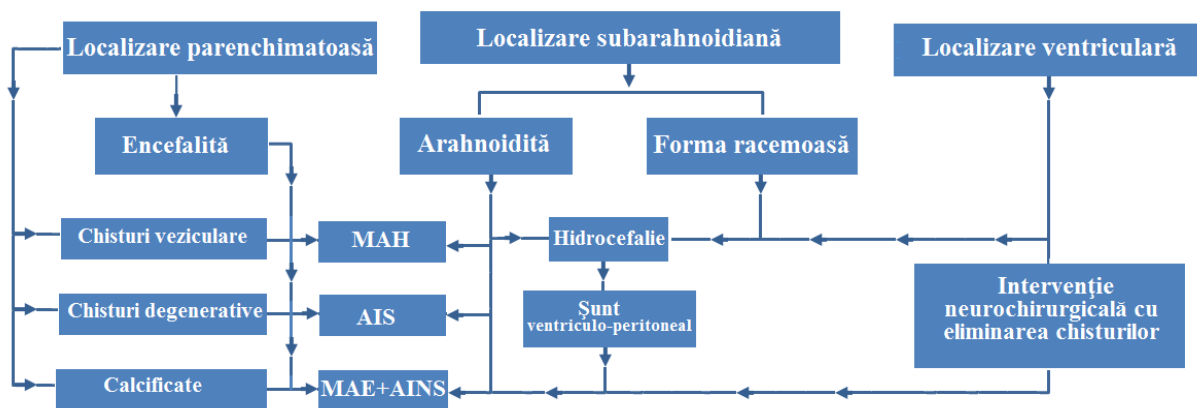


Figura 4.1. Algoritm managementului curativ al pacienților cu NCC (conform Singh G, Rajshekhar V, Murthy JM, et al. A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. Neurology, 2010)

În cazul localizării intraparenchimotoase a parazitului tactica terapeutică depinde de fazele de dezvoltare a cisticercului [38, 149]. Terapia antihelmintică se aplică eficient la pacienții ce manifestă chisturi veziculare în imaginile CT sau IRM și, individualizat, în cazurile pacienților cu chisturi în fazele degenerative. Pentru pacienții cu calcificate s-a demonstrat, că terapia antihelmintică nu joacă un rol benefic, datorită faptului că chisturile sunt moarte.

În cazurile pacienților cu calcificate este aplicată eficient terapia cu preparate antiinflamatorii. Tratamentul antiepileptic poate fi utilizat în toate fazele de viabilitate a cisticercului și este adaptat la tipul crizelor epileptice.

Evoluția parazitului în cazul localizării lui în spațiul subarahnoidian sau ventricular se stopează la prima fază de viabilitate, deci paraziții rămân sub formă de chisturi veziculare și necesită constituirea unui tratament – fie antihelmintic, fie chirurgical. Utilizarea preparatelor antihelmintice la pacienții cu chisturi subarahnoidiene gigante sau cu chisturi ventriculare, în special în ventricolul IV poate fi aplicată doar individualizat și cu precauție, datorită distrucției masive a chisturilor, ce poate conduce la formarea hidrocefaliei ocluzive sau infarctelor cerebrale.

4.2. Tratamentul specific cu preparate antihelmintice

Tratamentul de bază pentru neurocisticercoză include medicația antihelmintică (MAH) cu preparate specifice pentru NCC: *albendazol* și *praziquantel*. În total au primit tratament antihelmintic 7 pacienți (11,7%) dintre care 6 (17,6%) din I grup și un pacient (3,8%) din grupul II. Indicațiile pentru m medicația specifică au fost: afectarea sistemică a organismului (NCC + cisticercosa uterină); amplasarea chisturilor în spațiul subarahnoidian; prezența chisturilor în fazele I sau II a viabilității parazitului, combinată cu calcificate cerebrale; prezența titrelor majorate ale anticorpilor anti-Cysticercus Ig G la testele serologice.

Tratamentul antihelmintic a inclus câteva scheme de tratament, ce au fost selectate individual și au fost personalizate în fiecare caz concret (în dependență de viabilitatea parazitului, localizarea lui, starea pacientului, tolerabilitatea organismului, vârsta, fonul alergic individual, maladiile concomitente, tratamentul utilizat anterior).

Cea mai utiizată schemă a administrării MAH a fost cea propusă sub formă de 3 prize la fiecare 2 ore în dozele de 25 mg/kg timp de o zi, combinat cu antiinflamatorii corticosteroidiene (AIS) în doze variate de la 12 mg/24 ore – la 30 mg/24 ore și a fost utilizată la 4 pacienți (6,7%) din I grup. Tratamentul cu AIS a fost necesar pentru minimalizarea procesului inflamator provocat de distrugerea paraziților, pentru micșorarea edemului perifocal.

Durata utilizării AIS a fost prelungită de la 3 – la 7 zile în dependență de starea generală individuală a pacientului (Fig. 4.2).

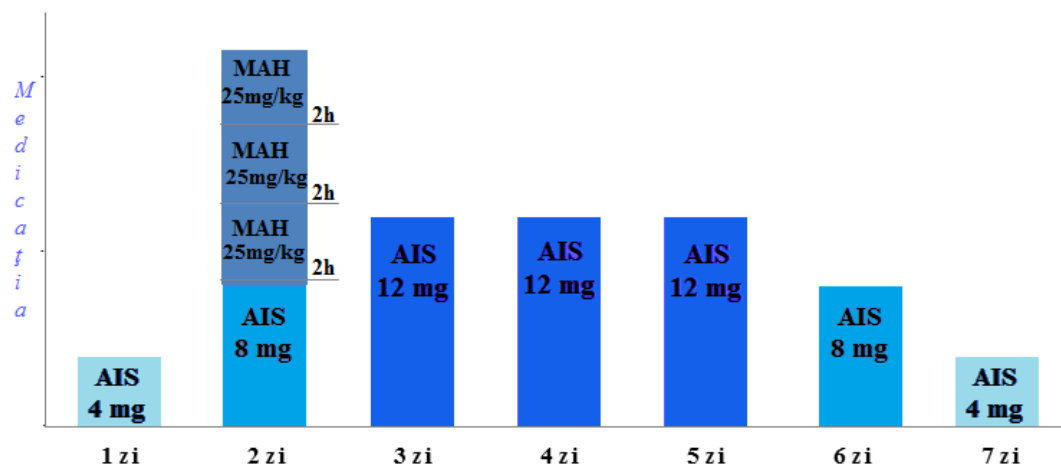


Figura 4.2. Algoritmul-schemă a combinării terapiei anihelmintice cu preparate antiinflamatorii.

Tratamentul corticosteroid a început cu o zi înainte de tratamentul antihelmintic, a durat pe parcursul lui și câteva zile după finalizarea lui. Reacțiile adverse produse în urma schemei date de terapie au fost înregistrate la 3 pacienți. Primul pacient a remarcat cefalee, parestezii în membre și greutate sub rebordul costal drept, manifestate în primele ore după administrarea MAH. Al doilea pacient a acuzat cefalee, greață și parestezii în membre, care s-au manifestat pe parcursul utilizării MAH și s-au cupat după sistarea lor. Al 3 pacient a dezvoltat o criză epileptică senzitivă în membrul inferior drept, cefalee, fatigabilitate, deshidratare, vertij, parestezii în membre, palpitații și căderea tensiunii arteriale, care s-au manifestat în primele ore după inițierea MAH și pe parcurs a 1-2 zile.

Aceste reacții adverse sunt proprii pentru MAH, dar totodată unele din ele, în special palpitațiile, căderea TA și crizele epileptice pot fi provocate de preparatele corticosteroidiene. De obicei simptomele date sunt tranzitorii și dispar odată cu anularea corectă a medicației.

Altă schema aplicată a fost evaluată la 2 pacienți (3,3%) și a cuprins combinarea MAH în doze de 10-15 mg/kg timp de 3 zile cu preparate antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), utilizate până la MAH (cu o zi înainte), pe parcursul tratamentului și după finisarea lui până la 5-7 zile. Un pacient n-a prezentat nici o acuză, iar al doilea pacient a acuzat greață ușoară, cefalee și parestezii în extremități, care au dispărut la finisarea administrării albendazolului.

A 3 schemă de tratament a fost utilizarea tratamentului antihelmintic pe perioada de 7 zile în dozele de 15 mg/kg/în 24 ore divizate în 4 prize, combinat cu tratament AIS pe parcurs a 10 zile și AINS timp de 5 zile. Reacții adverse nu s-au remarcat.

Starea generală a pacienților după cura antihelmintică a fost satisfăcătoare.

Din cei 6 pacienți din I grup la care a fost aplicată MAH, la 4 pacienți evoluția crizelor epileptice, în special, crizele focale, CGTC și crizele polimorfe, a fost evident benefică, cu regresia rapidă a focarului epileptogen, cu descreșterea și, ulterior, stoparea crizelor epileptice. Durata terapiei cu remedii antiepileptice la acești pacienți a constituit 3 ani, fără recidivarea crizelor epileptice, cu un prognostic favorabil.

Acest fapt s-a datorat utilizării preparatelor anthelmintice cu micșorarea zonei de leziune și a preparatelor antiinflamatorii cu micșorarea edemului perifocal. La 2 pacienți MAH n-a influențat evoluția epilepsiei, posibil datorită zonelor de leziuni polifocale extinse în regiunile temporale profunde și calcificatelor asociate, care nu sunt sensibile la MAH.

Prin urmare, tratamentul antihelmintic este util în cazul pacienților cu afectare sistemică a organismului, în cazul localizării chisturilor în spațiul subarahnoidian și în cazul prezenței paraziților în fazele coloidală și granulară de dezvoltare, cu efecte adverse minimale și cu ameliorare evidentă a stării pacienților.

4.3. Medicația antiepileptică aplicată pacienților cu neurocisticercoză

Tratamentul antiepileptic este tratamentul de elecție al pacienților cu NCC și epilepsie (Fig. 4.3). Din 34 de pacienți doar 3 pacienți (8,8%) nu au primit MAE, prezentând crize epileptice focale, în special senzitive, fără generalizare secundară, cu o frecvență rară (anuale sau plurianuale), fără periclitarea gravă a sănătății pacientului.

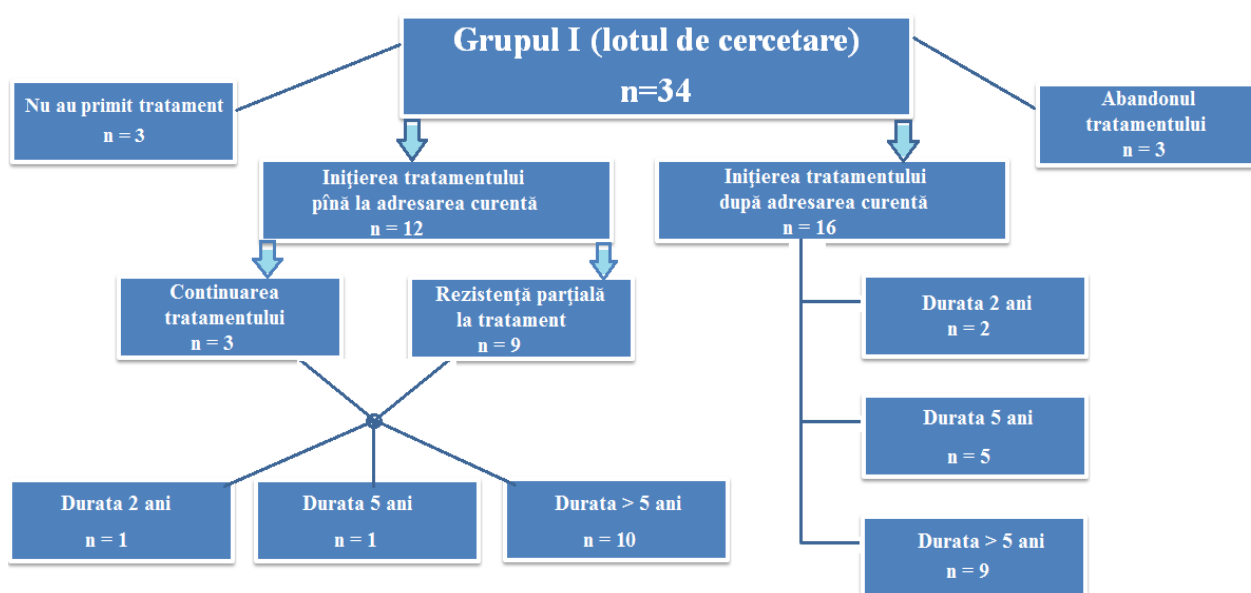


Figura 4.3. Algoritmul tratamentului antiepileptic la pacienții cu NCC și epilepsie

Pînă la adresarea curentă 15 pacienți (44,1%) au primit MAE, dintre care 11 (32,3%) au primit preparate din grupa Carbamazepinei, 1 pacient (2,9%) – Clonazepam din grupa Benzodiazepinelor, 1 pacient (2,9%) – grupa Valproatului și 1 pacient (2,9%) – tratament combinat: grupa Carbamazepinei și grupa Phenobarbitalului.

La momentul consultației 6 pacienți (17.6%) nu prezentau acuze active, dintre ei 3 pacienți (8.8%) au sistat tratamentul la momentul consultației cu durata tratamentului de un an, trei și patru ani, iar 3 - prelungeau medicația antiepileptică fără recurența crizelor epileptice. Dintre pacienții ce au sistat tratamentul – 1 pacient prezenta crize focale senzitive, 1 – crize focale cu GS tonico-clonică și un pacient – crize polimorfe.

Din cele 15 cazuri de pacienți cu MAE, 9 pacienți (26,5%) aveau o rezistență parțială la tratamentul antiepileptic indicat, care posibil s-a datorat mai multor factori: non-aderenței din partea pacienților (nerespectarea dozelor prescrise, abandonarea tratamentului antiepileptic), subdosajului terapeutic al MAE (sub 10 mg/kg), prezența reacțiilor adverse la MAE și, nu în ultimul rînd, polimorfismului crizelor epileptice. După consultația pacienților și culegerea riguroasă a acuzelor, anamnezei medicale, manifestărilor clinice, efectuarea investigațiilor specifice și stabilirea diagnosticului clinic, a fost reevaluat sau inițiat tratamentul antiepileptic.

La 9 pacienți (26,5%) care au prezentat rezistență parțială la tratament au fost revizuite preparatele antiepileptice și dozele lor, dintre care 8 (23,5%) au fost transferați de pe MAE din grupa Carbamazepinei (Finlepsin, Taver) din generația I, Clonazepamului (Antilepsin) și Valproatului (Orfiril long) pe grupa Carmabazepinei (Timonil retard) din generația II cu ajustarea dozelor la 10-12-15 mg/kg, mai rar la 17 și mai mult de 17 mg/kg.

Un pacient, după aprecierea corectă a tipului de crize (CGTC) și prezenței reacțiilor adverse la Timonil retard, a fost trecut de pe Carbamazepină (Timonil retard) pe Valproat (Orfiril long). Dintre 8 pacienți la care s-au reevaluat tipul crizelor, s-a efectuat trecerea pacienților pe preparate din grupa Carbamazepinei și au fost ajustate dozele terapeutice.

Durata MAE a fost apreciată ca fiind: de 2 ani – la 1 pacient cu crize focale, 5 ani – la un pacient cu crize polimorfe, iar la 10 pacienți – mai mult de 5 ani, dintre care la 6 - s-au manifestat cu crize focale cu GS tonico-clonică, la 2 – CGTC, la un pacient – crize focale și la 1 – crize polimorfe.

La 16 pacienți (47%) a fost inițiată MAE, în special la 15 pacienți a fost instituit tratamentul cu grupa Carbamazepinei (Timonil retard) în doze terapeutice calculate la kg/m corp, începând cu 10 mg/kg, cu ajustarea treptată la 12-15 mg/kg pînă la atingerea efectului clinic, iar la un pacient s-a indicat terapia cu Valproat (Orfiril long).

La 8 pacienți s-au manifestat crize focale cu GS tonico-clonică, 5 au prezentat – CGTC, 2 – crize focale și 1 pacient – crize polimorfe. Durata tratamentului antiepileptic a fost determinată ca fiind: de 2 ani – la 2 pacienți cu crize focale și crize polimorfe, 5 ani – la 5 pacienți, dintre care la 3 pacienți cu crize focale cu GS tonico-clonică, la un pacient - crize focale și la un pacient - CGTC, iar la 9 pacienți – mai mult de 5 ani, dintre care 5 pacienți cu crize focale cu GS tonico-clonică și 4 pacienți – cu CGTC.

Prin urmare, din 28 de pacienți ce au urmat medicația antiepileptică la 9 pacienți (32,1±8,8%) evoluția crizelor epileptice a fost apreciată ca o evoluție bună sau favorabilă, deoarece pentru obținerea efectului scontat a fost necesar un termen de până la 5 ani, cu MAE în monoterapie, cu doze terapeutice mici și medii de preparate antiepileptice, cu ameliorarea traseului electroencefalografic cu dispariția grafoelementelor patologice și fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult (Fig. 4.4).

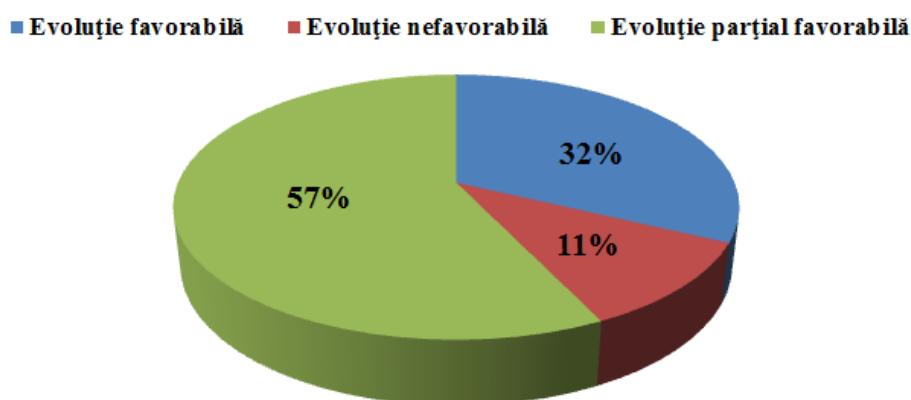


Figura 4.4. Formele evolutive ale epilepsiei cauzate de NCC

La 16 pacienți (57,1±9,4%) evoluția crizelor a fost apreciată ca o evoluție parțial favorabilă, cu o durată de tratament mai mult de 5 ani, cu MAE în doze terapeutice medii și mari între 15-17 mg/kg, cu o dinamică stabilă la EEG, fără ameliorarea modificărilor epileptiforme, cu o rată de recurență joasă, mai frecvent datorată non-aderenței din partea pacientului.

La 3 pacienți (10,7±5,8%) a fost apreciată o evoluție nefavorabilă a epilepsiei, apreciată printr-o durată a aplicării MAE mai mult de 5 ani, cu doze mari, mai mult de 17 mg/kg, de MAE în monoterapie, cu înrăutățirea în dinamică a EEG-ului, cu aprofundarea sau extinderea focarelor epileptogene.

Evoluția nefavorabilă a crizelor epileptice/epilepsiei presupunem că este asociată cu polifocalizarea chisturilor, cu o predilecție în zonele temporale profunde, ce generează și agravează epileptogeneza și nu permit un răspuns adecvat la MAE.

Altă cauză poate fi prezența edemului perifocal, menținut de eliminarea antigenilor antiparazitari în jurul calcinatului.

A fost apreciată corelarea între evoluția epilepsiei și haplotipurile sistemului HLA, în special HLA DQA1. S-a demonstrat, că prezența la pacienții cu NCC și epilepsie a haplotipului HLA DQA1 0201 determină o evoluție favorabilă a epilepsiei în cadrul NCC, iar lipsa acestui haplotip determină crize polimorfe, rezistente la tratamentul antiepileptic, în special în monoterapie și necesită scheme individualizate de MAE.

Tabelul 4.1 Tabel de contingență 2X2

	Evoluție favorabilă	Evoluție nefavorabilă
HLA DQ A1 0201 prezent	7	0
HLA DQ A1 0201 absent	8	3

În rezultat, s-a obținut un RR = 1,375 (95% CI 0,95-1,97) ceea ce denotă un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei pe fundal de NCC cu evoluție nefavorabilă cu 37,5% la pacienții care nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201.

Prin urmare, medicația antiepileptică trebuie să se bazeze pe câteva principii: selectarea corectă a MAE în dependență de semiologia crizelor, ajustarea individualizată a dozelor MAE, corijarea promptă a reacțiilor adverse apărute, durata utilizării MAE în conformitate cu evoluția bolii (recurența crizelor epileptice, dispariția sau micșorarea numărului de schimbări specifice neuroimagistice, ameliorarea modificărilor epileptiforme până la dispariția completă la EEG) și aderența pacientului.

4.4. Tratamentul antiinflamator și simptomatic

În afara medicamentelor de bază, care nemijlocit au interacționat cu paraziții sau cu consecințele acestora, au fost utilizate o serie de preparate simptomatice, care au ameliorat și au corijat manifestările clinice, complicațiile cerebrale și extracerebrale cauzate de paraziți și starea generală a pacientului.

Preparatele antiinflamatorii au fost utilizate cu scop de diminuare a proceselor imune, declanșate de inflamația acută, iar ulterior de inflamația cronică, ambele induse de infecția cu cisticercoză. Medicația antiinflamatorie ce a fost utilizată la pacienții cu NCC au fost preparatele corticosteroiene (AIS) și nesteroidice (AINS).

În afara celor 4 pacienți ce au primit AIS împreună cu preparate antihelmintice, au fost monitorizați 4 pacienți (11,8%) din I grup, ce au primit corticosteroizi separat. În al 2 grup un pacient a primit AIS, urmate apoi de AINS. Durata tratamentului corticosteroid a fost de 7 zile, cu creșterea dozei de la 4 mg – 1 zi, 8 mg - 1 zi, 12 mg - 3 zile, cu coborâre ulterioară la 8 și 4 mg – câte o zi și anularea medicamentului.

Sub tratament cu AINS s-au aflat 4 pacienți din I grup, care au primit medicație AINS pe parcurs a 5 zile, iar din grupul II – 7 pacienți au primit AINS în diverse scheme. Trei din ei au primit schema de AINS timp de 5 zile, iar ceilalți 4 - timp de 10 zile. În urma administrării medicației antiinflamatorii, starea generală a pacienților s-a ameliorat evident, fiind obiectivizată prin examenul clinic și neurologic și, suplimentar, prin investigații imagistice.

Prin urmare, de tratament antiinflamator au beneficiat pacienții ce au utilizat MAH, dar totodată au fost utile și pentru pacienții ce prezentau acuze active: cefalee acută sau subacută (periodică); dureri de altă localizare.

Tratamentul chirurgical a inclus aplicarea șuntului ventriculoperitoneal și a fost valabil la 2 pacienți.

4.5. Tactica evaluării unui pacient cu neurocisticercoză și epilepsie (prezentare de cazuri)

Grupul I din lotul 1 sunt pacienții cu NCC și epilepsie, ce reprezintă un polimorfism clinic variat, diverse manifestări și modele de dezvoltare și evoluție a bolii. În concordanță cu acest fapt fiecare schemă de tratament a fost personalizată luându-se în considerație acuzele prezentate, examenul subiectiv și obiectiv, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate.

Cazul 1: Pacientul A, 45 ani, r-nul Nisporeni

Anamneza vieții: Locuitor al satului, agricultor. Alimentarea preponderent din carne de porcine. Călătorii în regiunile endemice: Polonia - 1978, Algeria - 1978.

Istoricul bolii: Se consideră bolnav din anul 1980, când pentru prima dată suportă o criză convulsivă, ce a debutat în somn, cu mușcarea limbii și spumă la gură, cu convulsii generalizate tonico-clonice. Crizele s-au repetat la interval de 5 ani ('85, '90, '95, 2000). În anul 2000 pacientul a fost internat la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (INN) pentru determinarea diagnozei și aprecierea tacticii de tratament.

Starea s-a agravat în 2003, când au apărut dereglările de vorbire (afazie senzo-motorie), slăbiciune generală, vertij moderat. S-a efectuat CT cerebral, unde se depistă focare de calcificate multiple și o zonă ischemică temporal stânga (se suspectă neurocisticercoză cu complicații vasculare sub formă de ischemie datorată angiitei cisticercotice) (Fig.4.5).

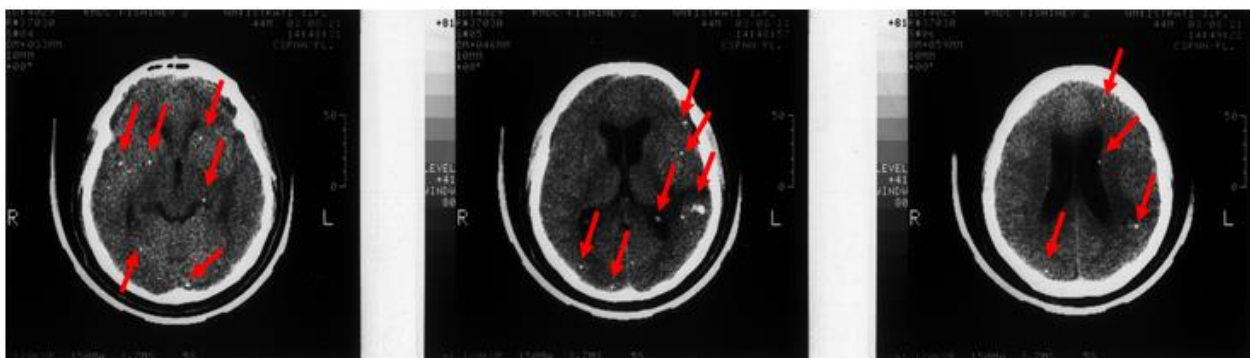


Figura 4.5. CT cerebral. NCC cu calcificate multiple diseminate și zonă hipodensă temporal stângă (complicații vasculare datorate NCC)

Se internează la spitalul de boli infecțioase „T. Ciorba”, unde se efectuează o cură cu medicație antihelmintică [Tab. Biltricid 600 mg] de 2 ori/zi timp de 7 zile. În anul 2004, ianuarie pacientul se internează la Spitalul Militar Central cu acuze la hemipareză moderată brusc instalată în mîna și piciorul drept, cu elemente de disfazie cu o durată de 10-15 sec. Se indică IRM (25.02.2004), ce demonstrează focar de cisticerc încapsulat plasat în regiunea parieto-occipitală stângă cu diametru de 1 cm, cu un edem perilezional pronunțat, concomitent un focar mic hipodens în regiunea brațului dorsal al capsulei externe pe dreapta. (Fig. 4.6).

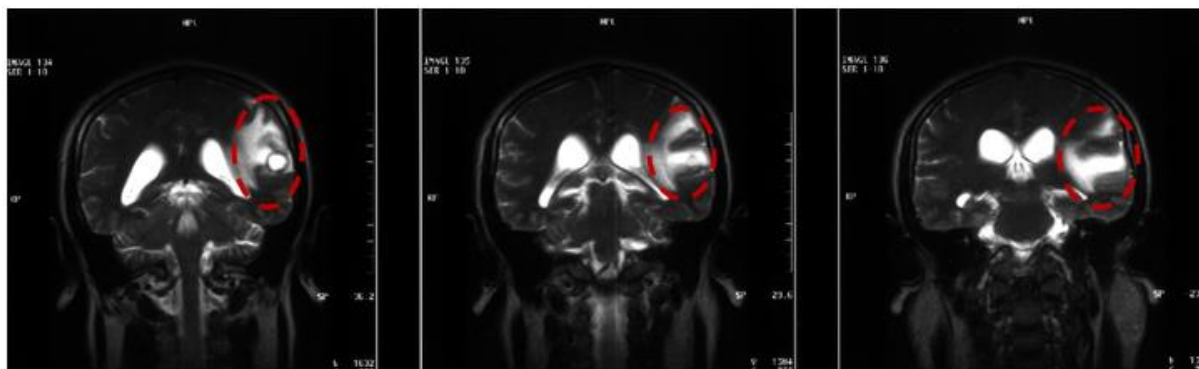


Figura 4.6. IRM cerebral. NCC. Cisticerc înconjurat de edem perifocal exprimat

Probele serologice evidențiază titrul majorat de anticorpi anti-T.Solium [Cysticercus] Ig G = 2,803 (N<0,350). Pacientul primește a 2 cură de preparate antihelmintice de Tab. Biltricid după schema de 25 mg/kg - 3 doze timp de o zi. Suplimentar se indică terapia antiinflamatorie cu doze mici de steroizi, preparate diuretice și MAE (Tab. Timonil retard 600 mg/zi).

După terapia cu preparate antihelmintice au apărut senzații de paretezii în piciorul drept cu durata de 2-3 sec. cu frecvența de 2-3 ori pe zi, care s-au apreciat ca crize epileptice focale senzitive. La majorarea dozei de MAE (Tab. Timonil la 800 mg/zi) – crizele senzitive au dispărut.

La IRM cerebral repetat din 09.08.2004 - se determină focar parietal pe stânga cu diametru de 0,8 cm (cu micșorarea focarului în dinamică) și dispariția focarului occipital stânga, dispariția edemului perilezional marcat.

Se atestă semne de hidrocefalee pronunțată (ventriculii laterali și III - sever dilatați).

Starea pacientului s-a agravat în noiembrie 2006, cu apariția cefaleei matinale pronunțate, preponderent în regiunea frontală, a grețurilor, vomei fără ușurare, vertijului, slăbiciunii exprimate, scăderii acuității vizuale, parezei în membrele inferioare, dereglărilor de micțiune, imposibilității de deplasare și menținerii poziției ortostatice.

IRM cerebral efectuat a arătat menținerea modificărilor imagistice precedente (09.08.2004), cu progresia semnificativă a hidrocefaliei ocluzive (cu dilatarea și deformarea ventriculului IV). Pe 23.11.2006 în INN s-a aplicat șunt ventriculoperitoneal (ȘVP) pe dreapta.

Pe data de 05.05.07 starea pacientului se agravează brusc cu vome preponderent postprandiale, cefalee rebelă și dereglări de mers. CT cerebral demonstrează prezența ȘVP afuncțional cu hidrocefalie ocluzivă. (Fig. 4.7).

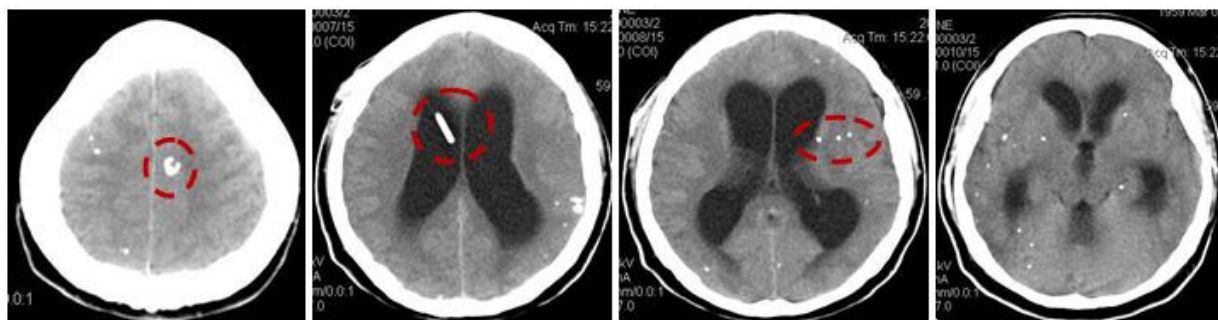


Figura 4.7. CT cerebral. NCC. Multiple calcificate intracerebrale. Hidrocefalie ocluzivă. Șunt ventriculoperitoneal afuncțional.

Pe 08.05.07 s-a înlăturat ȘVP nefuncțional și s-a aplicat ȘVP repetat pe dreapta. Pe data de 05.02.2008 starea bolnavului iarăși se agravează, fiind internat la INN cu acuze la cefalee pronunțată difuză, slăbiciune generală pronunțată, greață, vome repetate fără ușurare, dereglări de memorie (amnezie retrogradă), scăderea acuității vizuale, imposibilitatea de deplasare ortostatică, instabilitate posturală, iritabilitate. S-a efectuat ȘVP pe stânga (07.02.2008). Starea pacientului a fost cu ameliorare postoperatorie.

Peste 4 luni reapar simptomele sus-numite. CT cerebral a relevat multiple calcificate diseminate în ambele emisfere și hidrocefalie ocluzivă cu blocaj inferior al ventriculului IV, cu drenajul ventriculilor laterali. IRM cerebral confirmă blocul inferior al ventriculului IV, cu comprimarea punții și medulei oblongate; stenoza apeductului Silvyus. (Fig. 4.8).

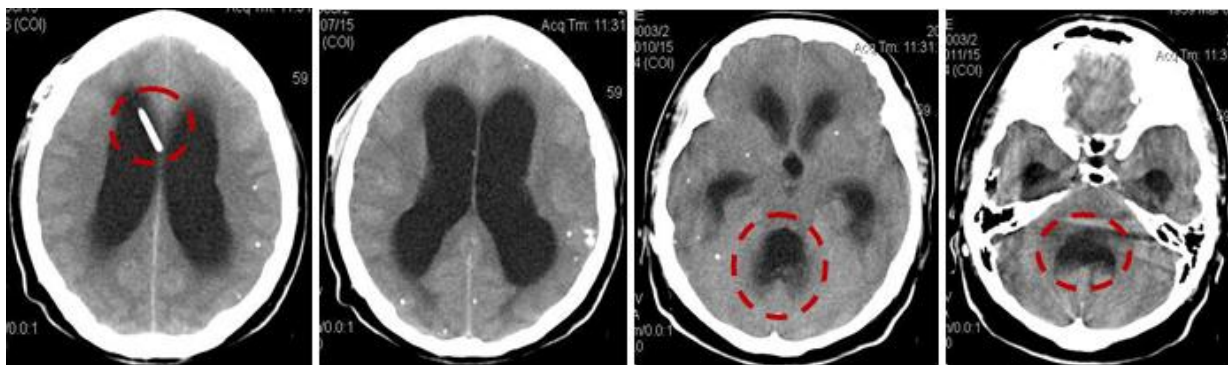


Figura 4.8. CT cerebral. NCC. Multiple calcificate intracerebrale. Hidrocefalie ocluzivă, comprimarea punții și medulei oblongate; stenoza apeductului Silvyus. Șunt ventriculoperitoneal afuncțional.

Pe 07.07.2008 s-a intervenit neurochirurgical cu ablația chisturilor parazitare din fosa craniană posterioară, decompresia fosei posterioare, plastia durei mater, rezecția fragmentului de fascia lata a femurului.

Examenul histologic a relevat modificări cauzate de cisticercoză cu necroză, depozitări calcare, proces inflamator și de rezorbție cu celule gigante de corpi străini.

Starea pacientului este apreciată cu o ușoară ameliorare.

În 2010 se internează în Centrul Național Științifico-Practic în Domeniul Medicinii de Urgență (CNSPMU) pentru evaluarea pacientului și tratament simptomatic.

Acuzele: cefalee moderată, vertij, dereglări cognitive sub formă de scăderea memoriei, deficit de atenție, concentrație, încetinirea mișcărilor.

Statutul neurologic: În cunoștință, adecvat. Pupilele D=S, simetrice, rotunde. Fotoreacția păstrată. Motilitatea globilor oculari în volum deplin. Ny – orizontal. Convergența, acomodarea – atenuată. Fața ușor asimetrică. Plica naso-labială ștearsă pe dreapta. Fantele palpebrale D=S. Limba pe linia mediană. ROT: D≤S, la mâini, D=S, atenuate patelare și ahiliene. Simptomul Iacobson-Lasca pozitiv pe stânga, semne patologice inferioare negative. Semne meningiene – negative. Semnele automatismului oral – pozitive bilateral. Proba Romberg – pozitivă cu cădere spre dreapta. Probele coordinatorii le efectuează ușor dismetric pe stânga.

Investigațiile efectuate: CT cerebral (15.03.2010) – Defecte de os postoperator occipital și șuntare ventriculară bilaterală. Structurile medii nedeviate. Sistemul ventricular deformat, asimetric. Spațiul subarahnoidian liber, lărgit. Intracerebral calcinate rotunde mici 1, 2, 3, 4 mm în diametru, multiple, cu densitate 125-130 un, difuz plasate.

Calcinat solitar masiv 0.6×0.8 cm parasagital dreapta. *Concluzie:* Calcinate multiple intracerebrale de origine parazitare. Stare după șuntare ventriculară bilaterală.

Consultația medicului oftalmolog (17.03.2010) – F.O. – OU. PNO roz-pală, contur regulat. Arterele ușor spasmate, venele congestionate. Retina intactă.

VideoEEG computerizată (12.03.2010) – Modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul dezorganizat.

Ritmul de bază alfa, dominant, cu frecvența 9.5 Hz, amplitudinea 5-50 mcV, voltaj mediu, fragmentat, fusiform, simetric interemisferial D=S, predomină posterior. Reacția de activare adecvată. Traseul prezintă modificările descrise mai jos (Fig. 4.9, 4.10).

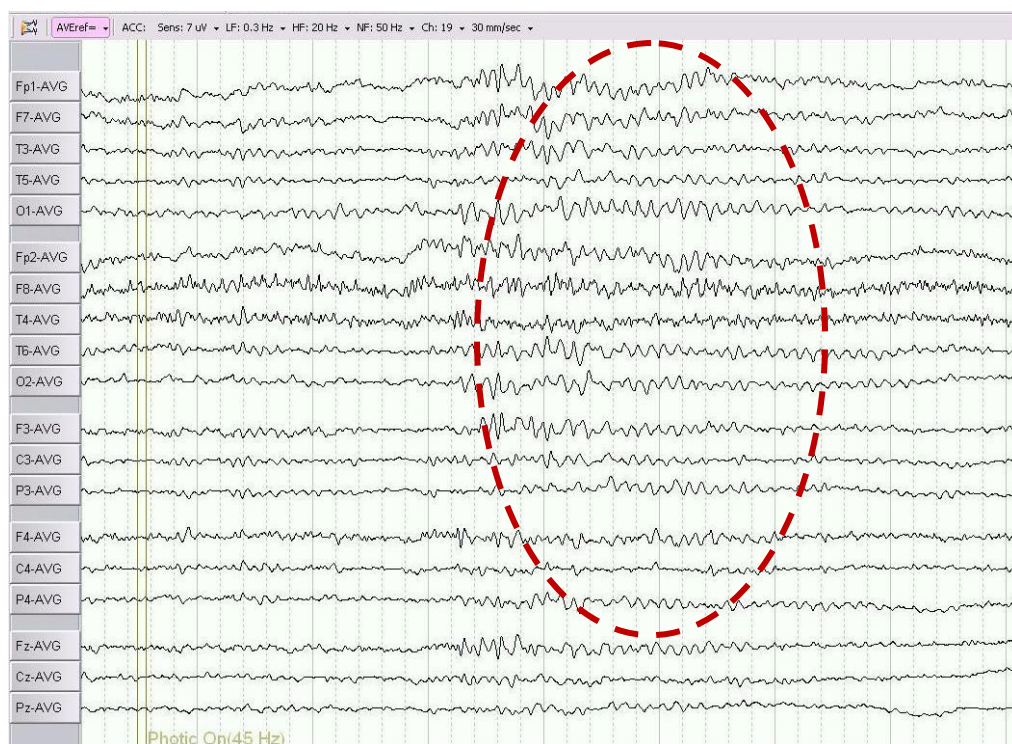


Figura 4.9. EEG demonstrează unde vârf fronto-temporal dreapta, periodic cu extindere fronto-temporal stânga.

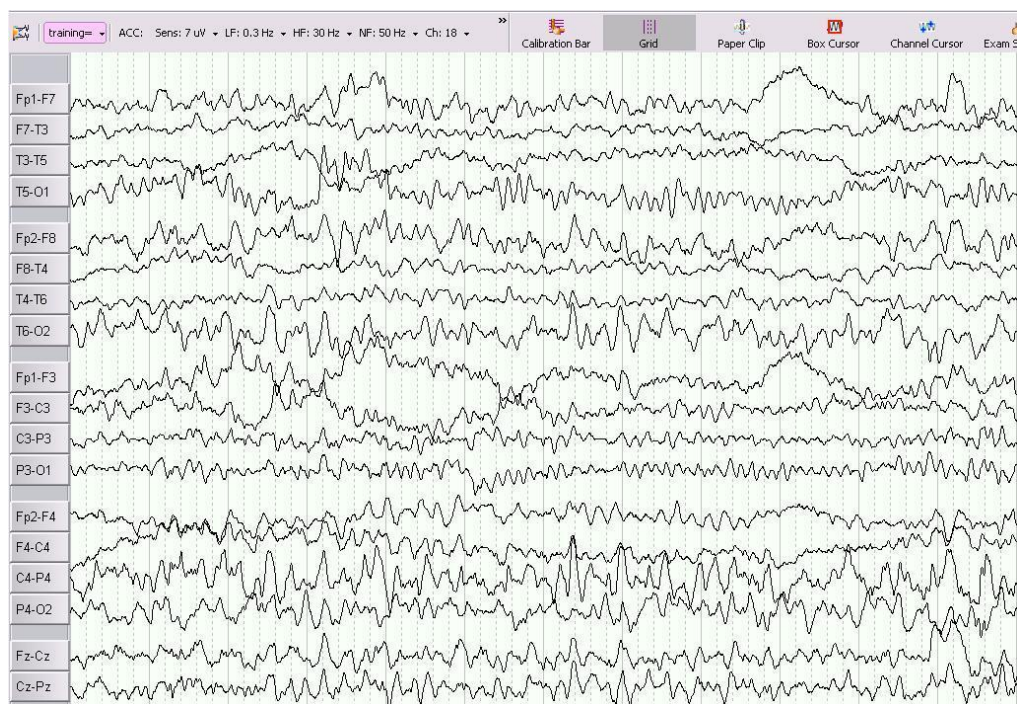


Figura 4.10. Probele cu hiperventilare și fotostimulare ușor amplifică modificările patologice, F-T-P bilateral, cu alternanță dreapta-stânga.

Concluzie: Activitate epileptiformă F-T-P bilateral, cu alternanță dreapta-stânga.

ECG (11.03.2010) – Ritm sinusal 64 pe minut. Axa electrică orizontală. Semne de hipertrofie ventriculară stângă. Semne de focar în regiunea antero-laterală (focar vechi). *ECG repetat nr. 7487 (18.03.2010)* – Ritm sinusal cu fcc 80 b/min. Axa electrică deviată spre stânga. Hipertrofie ventriculară stângă.

Schimbări difuze accentuate în miocard, probabil cauzate de insuficiență coronariană cronică, diselectrolitemie?. În comparație cu ECG precedentă – fără dinamică.

Analiza generală a sângelui (11.03.2010): Hb – 146 g/l, eritrocite – $4.6 \cdot 10^{12}/l$, Ht – 0,44, trombocite – $227,0 \cdot 10^9/l$, leucocite – $6.4 \cdot 10^9/l$, nesegm – $4 \cdot 10^9/l$, segm – $38 \cdot 10^9/l$, eozinofile – $3 \cdot 10^9/l$, limfocite – $45 \cdot 10^9/l$, monocite – $10 \cdot 10^9/l$, VSH – 8 mm/oră. *Biochimia sângelui (11.03.2010)* – proteina totală – 70 g/l, urea – 3.5 mmol/l, bilirubina totală – 20 mcmmol/l, bilirubina directă – 6 mcmmol/l, bilirubina indirectă – 14 mcmmol/l, β -lipoproteidele – 48 un, ALAT – 31 U/l, ASAT – 13 U/l, glucoza – 5.4 mmol/l. *Probele reumatice (12.03.2010):* Proteina „C” reactivă – negativă, Factorul reumatoid – negativ, Antistreptolizina – O – +200 IU/ml. *MRS nr.33 (11.03.2010)* – negativ. *Troponina (11.03.2010)* – negativ. *Glucoza sângelui repetat (18.03.2010)* – 6.0 mMol/L. *Analiza generală a urinei (11.03.2010)* – culoarea galbenă, transparentă, densitatea relativă – 1020, reacția alcalină, epiteliu – 1-2 c/v, leucocite – 0-1-2 c/v, fosfați - ++.

Duplex a vaselor extracraniene nr. 199 (19.03.2010): În arterele carotide bilateral - fluxul sangvin este satisfăcător. Endoteliul – este îngroșat, slab diferențiat pe straturi. În arterele vertebrale – fluxul simetric, satisfăcător. Arterele subclavii – în normă.

USG a organelor abdominale nr. 239 (16.03.2010) Concluzie: Hepatomegalie. Colecistită cronică alitiazică. Colecist deformat. Modificări indurative cicatriciale în structurile renale bilateral. Cistită cronică. Hiperplazia glandei tiroide.

Studiul molecular-genetic:

HLA DQA1: 0101/0102 / 0201.

HLA DQB1: **0201**/ 0602/0603.

Testul MMSE (Mini Mental Scale Examination) – 24 puncte - deficit cognitiv ușor.

Diagnosticul de bază: Sechelele neuroinfecției suportate (neurocisticercoză, forma mixtă parenchimos-subarahnoidiană); calcificate multiple diseminate; hidrocefalie ocluzivă, evoluție cronică; sindrom HIC pronunțat exprimat, insuficiență piramidală în mîina stîngă, ataxie cerebeloasă. Șunt ventriculoperitoneal dreapta (23.11.2006, reoperat 07.02.2008), stînga (07.02.2008). Ablația chisturilor parazitare localizate în fosa posterioară (07.07.2008).

Epilepsie structurală cu crize polimorfe (CFS psihice, cu trecere în CFC, CGTC) (MAE sistate de 4 ani – fără recidivare). Sechelele BCV suportate (2003) pe fundal de arteriită cisticercotică în bazinul a.c.m pe stînga. Deficit cognitiv ușor exprimat.

Diagnosticul concomitent: CI. Posibil infarct miocardic vechi (ECG din 11.03.2010). Angor pectoral stabil de efort CF II. IC I-II (NYHA). Diabet zaharat compensat, tip II. Colecistită alitiazică. Pancreatită cronică. Steatoză hepatică.

Tratamentul aplicat: Diuretice, AINS, sedative, vasculare cu acțiune centrală, hepatoprotectori.

Concluzie: Pacientul 1 prezintă neurocisticercoză, forma mixtă, ce implică parenchima cerebrală, dar și cu implicarea spațiului subarahnoidian. Anamneza este agravată prin: statutul social - profesia de agricultor, alimentarea preponderent cu carne de porcine, anamneza epidemiologică agravată prin călătoriile în regiuni suspecte endemice: Polonia și Algeria. Debutul maladiei - prin sindrom convulsiv, cu frecvență rară (odată la 5 ani), la care se adaugă ictus ischemic în a.c.m. pe stînga pe fundalul arteriitei cisticercotice cu afazie senzo-motorie tranzitorie, hemipareză pe dreapta; sindromul cefalgic și dereglări cognitive ușor exprimate. Maladia a avut o evoluție nefavorabilă - cu creșterea frecvenței crizelor epileptice, cu creșterea sindromului hidrocefalic (hidrocefalie ocluzivă și deformarea ventricolului IV) și exprimarea modificărilor cognitive.

Tratamentul antihelmintic a ameliorat ușor dinamica procesului, dar au apărut modificări tranzitorii pe parcursul tratamentului (crize epileptice senzitive), ce s-au cupat la majorarea dozei de preparate anticonvulsivante. Preparatele steroidice au îmbunătățit evoluția bolii a pacientului. Pentru ameliorarea stării generale și micșorarea sindromului hidrocefalic s-a aplicat șuntul ventriculoperitoneal. Evoluția bolii și prognosticul pacientului dat rămâne puțin favorabil, datorită riscului reinstalării hidrocefalei ocluzive.

Cazul 2. Pacienta B, 52 ani, r-nul Cimișlia

Anamneza vieții: A lucrat mulți ani vânzătoare de carne și mezeluri. În anul 1975 locuiește și lucrează în Moscova. În anul 1980 suportă o intoxicație intestinală, internată la spitalul de Boli Infecțioase. În 1996 la pacientă apar papule pe corp: mîna dreaptă, piciorul stîng, încheieturi, sub glanda mamară dreaptă, stîngă, pe spate.

Anamneza bolii: Pe 06.02.2002 - s-a adresat la neurolog cu cefalee puternică, vertij pronunțat, care pe parcurs se exacerbează și pe 09.02.2002 este transportată la Chișinău cu cefalee severă, greață, vomă, obnubilare moderată (după Glasgow - 12-13 puncte), ceață în fața ochilor, febră până la 39,6°, amorțeli în ambele mîini.

Este examinată prin CT cerebral, unde se atestă: Cisticercoză cerebrală. Calcificate intracerebrale multiple (26 calcificate). Dilatarea spațiului subarahnoidian. (Fig. 4.11)

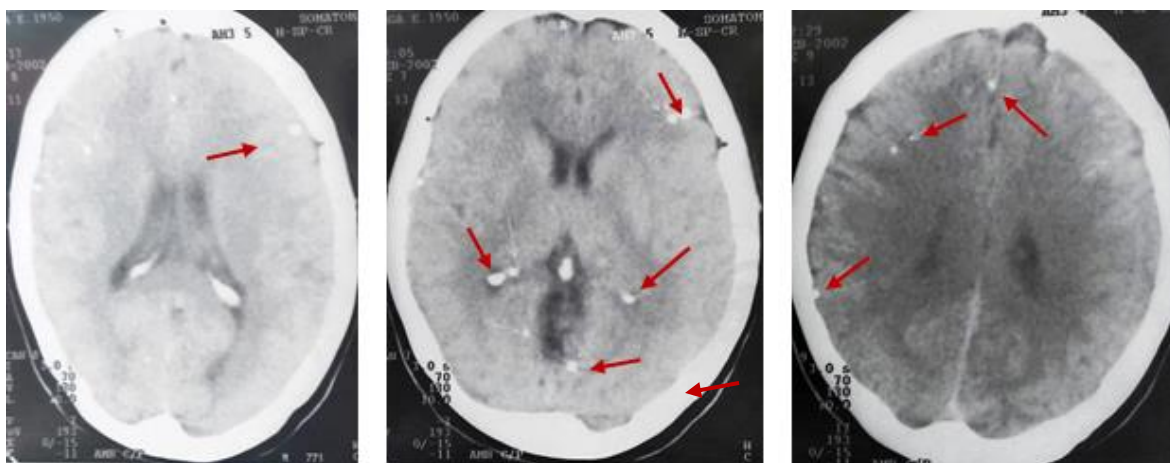


Figura 4.11. CT cerebral a pacientei cu NCC și epilepsie. Calcificate intracerebrale multiple.

Puncția lombară efectuată la internare demonstrează: transparența opalescentă, reacția Pandi +++, proteină - 0,768, leucocite 1568/3, neutrofile - 6%, limfocite - 94%, glucoza -2,97, cloride - 113,2. În staționar a primit tratament cu: antibiotice, antimicotice, AIS (timp de 15 zile), vasculare, metabolice, vitaminele grupei B și C, diuretice, sedative. Starea generală cu ameliorare, însă cu persistența cefaleii.

Pe 25.02.2002 pacienta este transferată la Spitalul de Urgență, secția de neurologie, pentru efectuarea tratamentului specific.

Examenul neurologic: Pupilele D=S, fotoreacția păstrată. Motilitatea globilor oculari în volum deplin, dureroasă lateral. Ny - absent. Convergența atenuată. Plica naso-labială stearsă pe stânga. Limba pe linia mediană. ROT: D=S, vii la mâini, D=S, rotuliene atenuate, D=S, ahiliene păstrate. Semnele meningiene - redoarea cefei. În poza Romberg - instabilă. Semnele automatismului oral - pozitive bilateral. Sensibilitatea păstrată. Semnele patologice - superioare bilateral. Hipertonus în ambele mâini.

A fost evaluată starea pacientei și propus protocolul tratamentului cu MAH.

Protocolul tratamentului cu MAH (Praziquantel (Biltricid)):

3 doze de 20 mg/kg cu interval de 2 ore pe parcurs de o zi. În prima zi după tratament: cefalee mai pronunțat pe partea dreaptă a capului, greutate în hipocondriul drept, paretezii în degetele mâinii. Peste 36 ore: cefalee.

La 12, 24 și 48 de ore – AIS (Dexamethazon 8 mg).

Pe parcursul tratamentului starea generală cu ameliorare. Se externează cu recomandări: vasculare, diuretice, sedative.

Peste 3 luni (05.2002) la control pacienta prezenta acuze la: cefalee periodică, pusee sub formă de valuri de căldură în hemicorpul drept, de intensitate moderată, însoțită de hiperemia feței, greață, cu durata de câteva minute (de la 2 la 5 minute), urmate de cefalee moderat exprimată. Aceste fenomene apar de obicei ziua cu o frecvență de 2-3 ori pe săptămână.

EEG demonstrează activitate paroxismală epileptoidă în regiunea fronto-centro-temporală dreaptă. A fost indicat tratament antiepileptic (Carmabazepină forma retard (Timonil retard) în doze de 600 mg/24 ore). Crizele s-au cupat.

Pacienta a fost evaluată pe 25.09.2002 privind spectrul de imunoglobuline. Ig E totală a fost majorată - 420,6 kIu/l (N: 0-150).

Pacienta face un control în dinamică (02.2003) - control clinic, neurologic și paraclinic.

Clinic - se atestă cefalee moderată, periodic până la severă, însoțită de vertij moderat, slăbiciune generală.

Examenul neurologic a relevat un nistagm orizontal, ștergerea plicii naso-labiale pe stînga; semnele automatismului oral pozitive bilateral.

Analizele generale relevă Hb scăzută (116,0 g/l), VSH majorat (16mm/oră); glucoza sângelui - 6mmol/l, b-lipoproteide - 59 un.

CT cerebral nr. 557 (14.02.2003) - Concluzie: În emisferele cerebrale se observă calcinate multiple difuz plasate cu dimensiunile de 1×1,5 și 2×2 mm (Fig. 4.12). EEG (12.01.2003) păstrează modificări paroxismale epileptoide fronto-temporo-central dreapta.

Consultația oftalmologului (13.02.2003) - F.O. – OU. PNO roz-pală, contur clar. Arterele ușor sinuate, îngustate, venele congestionate moderat. Raport a:v=1:3. Puls venos prezent.

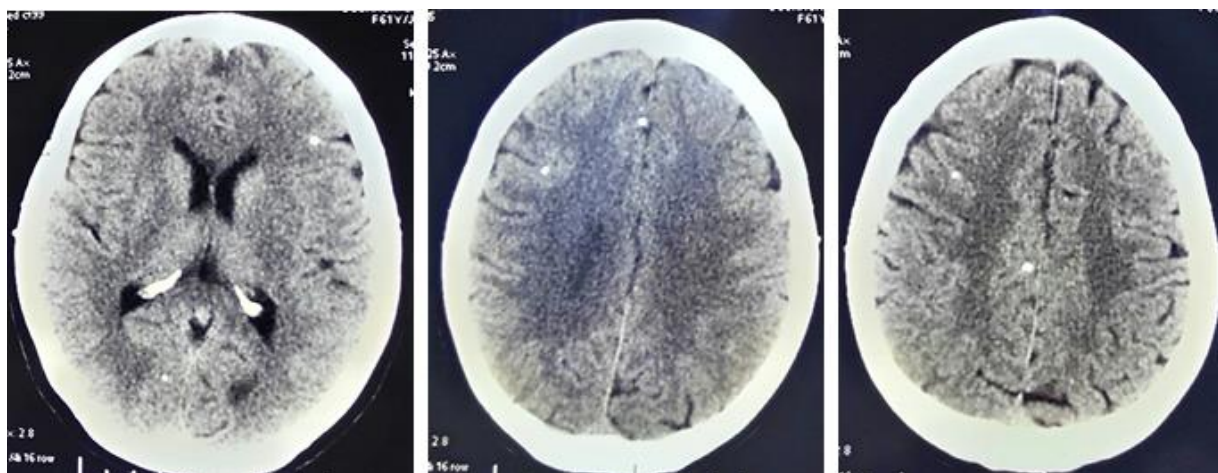


Figura 4.12. CT cerebral. Calcificate intracerebrale multiple.

Starea pacientei cu ameliorare evolutivă în dinamică.

În 2005 pacienta efectuează un EEG control pentru aprecierea traseului neurofiziologic și tacticii terapeutice în continuare cu medicația antiepileptică. EEG demonstrează accentuarea iritației corticale, fără semne de activitate epileptoidă. Tratamentul aplicat a constituit preparate diuretice, vasculare și sedative. A fost luată decizia de a micșora lent doza de MAE (pe parcurs de 1 an).

În 2011 pacienta se adresează la control și este internată în CNSPMU.

Acuzele la internare: cefalee exprimată, preponderent în emisfera dreaptă, de intensitate moderată până la severă, matinală, sub formă de "săgeți", tăietoare, pulsatilă, însoțită de vertij moderat, fatigabilitate, slăbiciune generală, insomnie, modificări de dispoziție, plîns frecvent.

Investigațiile efectuate: *CT cerebral (15.09.2011)* – Oasele craniene intacte. Indicii densitometrici: substanța albă 30 UH, cenușie 42 UH. Structurile medii nedeviate. Sistemul ventricular ușor deformat, asimetric. Ventriculii laterali - 7,0; V3 - 2,8; V4 - 4,6 pe 7,2.

Sanțurile corticale ușor lărgite. Intracerebral calcinate rotunde mici de la 1 ×1,5 mm și 2 × 2 mm în diametru, multiple difuz plasate. *Concluzie:* Aspect CT de calcinate multiple intracerebrale (Fig. 4.13).

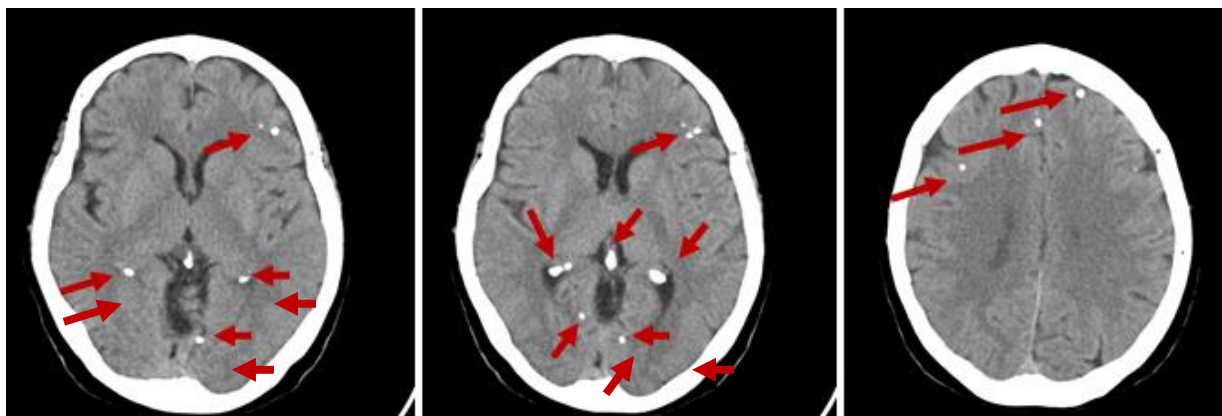


Figura 4.13. CT cerebral. NCC. Calcificate intracerebrale multiple, cu comprimarea ușoară a sistemului ventricular.

IRM cerebral 1,5 T a relevat semne de angioencefalopatie cerebrală. Atrofie cerebrală preponderent fronto-parietal bilateral (Fig. 4.14).

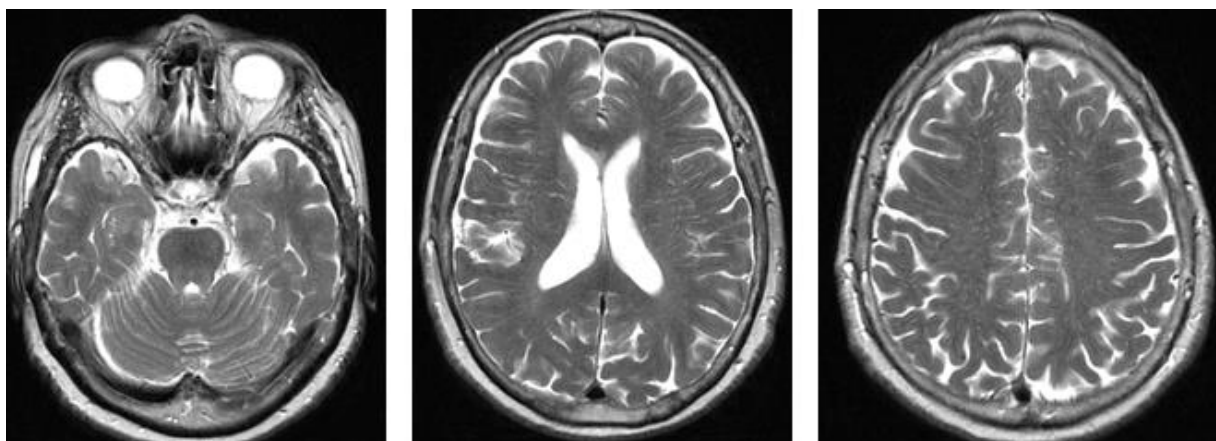


Figura 4.14. IRM cerebral. Semne de angioencefalopatie cerebrală.

Consultația medicului oftalmolog (15.09.2011) – F.O. – OU. PNO roz-pală, contur regulat. Raportul a:v=2:3. Reflexul macular șters. Retina aplanată. Perimetria: *Concluzie:* Cîmpul vizual micșorat din toate părțile (Fig.4.15).

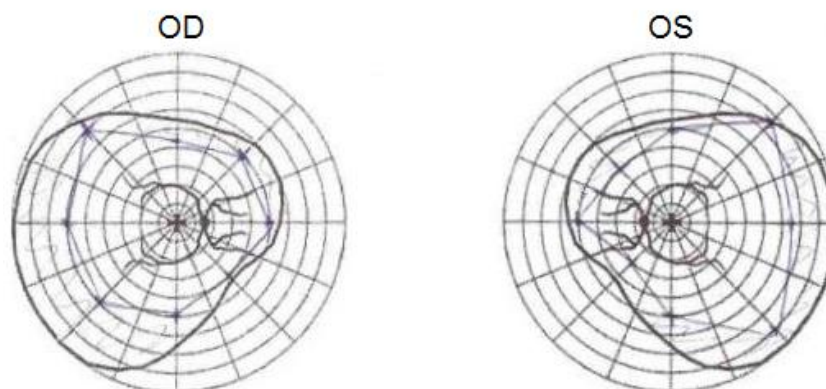


Figura 4.15. Cîmpul vizual limitat bilateral.

VideoEEG computerizată (12.09.2011) – modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul dezorganizat. Ritmul de bază alfa, dominant, cu frecvența 8,5 Hz, amplitudinea 5-40 mcV, voltaj mediu, fragmentat, fusiform, simetric interemisferial D=S, predomină posterior. Reacția de activare adecvată.

În traseu de fond se determină unde lente teta frontal bilateral, periodic temporal stânga, cu menținerea modificărilor la probe (Fig. 4.16, 4.17).

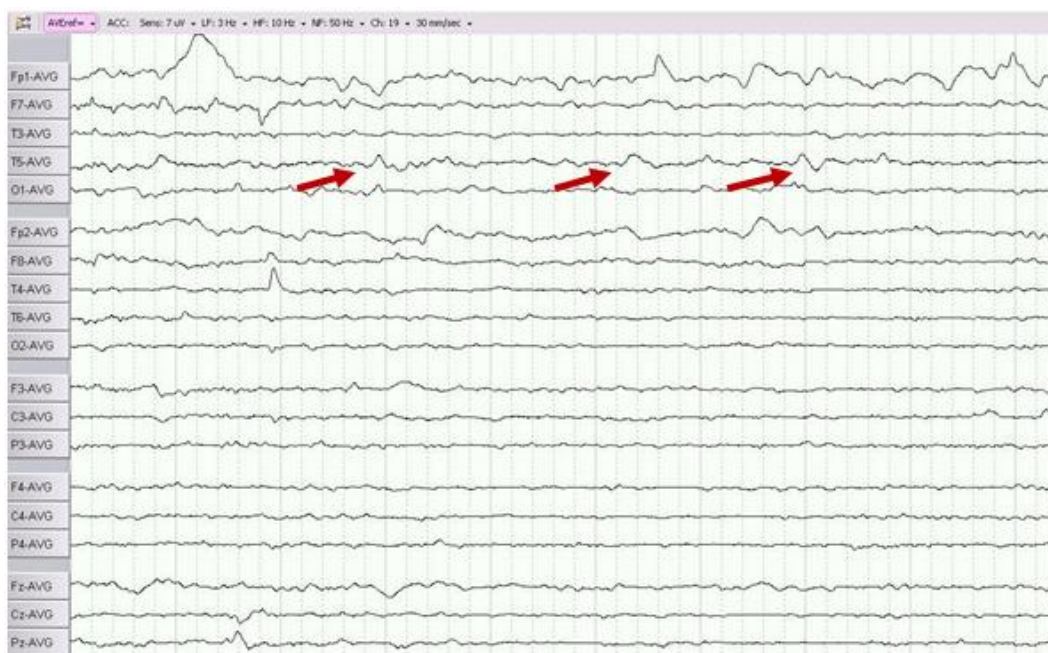


Figura 4.16. EEG prezintă unde lente teta frontal bilateral, periodic cu extindere temporal stânga

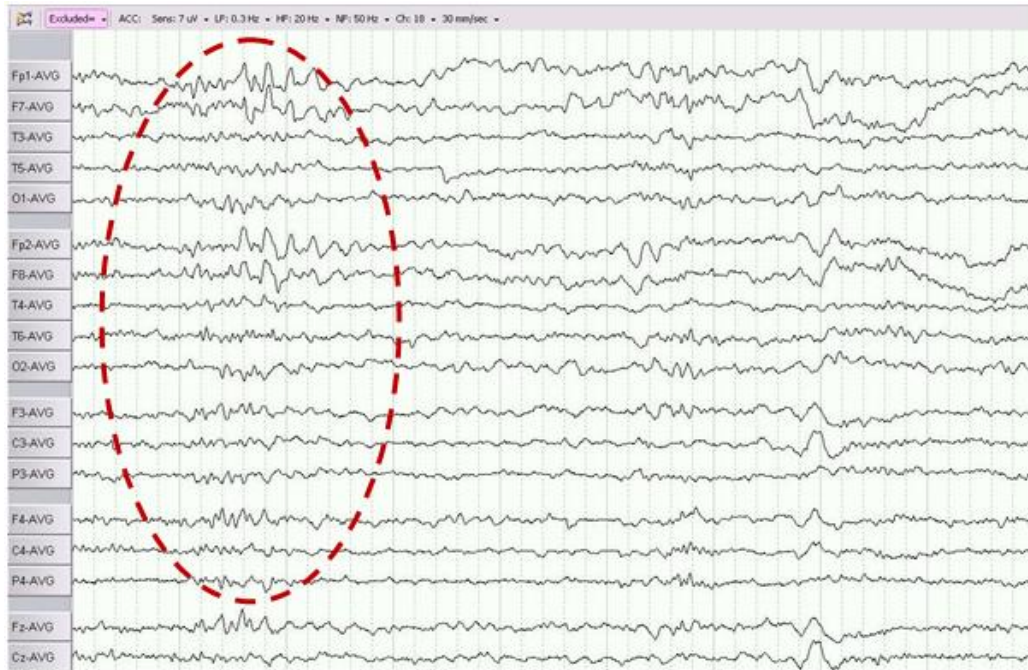


Figura 4.17. Probele cu hiperventilare și fotostimulare mențin modificările patologice.

Concluzie: Activitate lentă teta F bilateral, T stânga.

ECG (13.09.2011) – Ritm sinusal, 68/bătăi pe minut. Axa electrică intermediară. Semne de hipertrofie ventriculară stângă. Schimbări difuze în miocard.

Analiza generală a sângelui (13.09.2011): Hb – 123 g/l, eritrocite – $4,1 \cdot 10^{12}/l$, Ht – 0,38, trombocite – $230,0 \cdot 10^9/l$, leucocite – $4,0 \cdot 10^9/l$, nesegm – $5 \cdot 10^9/l$, segm – $76 \cdot 10^9/l$, eozinofile – $3 \cdot 10^9/l$, limfocite – $9 \cdot 10^9/l$, monocite – $8 \cdot 10^9/l$, VSH – 26 mm/oră.

Biochimia sângelui (13.09.2011) – proteina totală – 69 g/l, urea – 4,5 mmol/l, bilirubina totală – 20 μ mol/l, bilirubina directă – 3 μ mol/l, bilirubina indirectă – 17 μ mol/l, β -lipoproteidele – 38 un, ALAT – 32 U/l, ASAT – 22 U/l, glucoza – 4,8 mmol/l. *MRS (13.09.2011)* – negativ.

Analiza generală a urinei (13.09.2011) – culoarea galbenă, transparentă, densitatea relativă – 1002, reacția acidă, epiteliu – 3-5 c/v, leucocite – 1-3 c/v, oxalați - ++.

Doppler transcranian (13.09.2011): În arterele carotide interne bilateral - fluxul sangvin insuficient moderat-pronunțat. Congestie venoasă în regiunile posterioare. Rezistență periferică majorată, indicele de rezistență sistemică $IR=0,64-0,66$. Posterior occipital- stază venoasă.

USG a organelor abdominale (16.09.2011) Concluzie: Ficatul, splina, colecistul, pancreasul, rinichii, organele genitale - fără patologie evidentă.

Studiul molecular genetic efectuat a demonstrat prezența haplotipurilor:

HLA DQA1 - 0103/0301

HLA DQB1 **0302**/0304

Testul MMSE: 28 de puncte - Deficit cognitiv lipsește.

Diagnosticul stabilit: Neurocisticercoză, forma mixtă parenchimos-meningiană, faza de calcificare cu sindrom HIC moderat exprimat. Meningită secundară parazitara suportată, datorată neurocisticerozei (02.2002). Calcificate intracerebrale diseminate multiple (n=26). Epilepsie structurală pe fundalul modificărilor structurale sub formă de multiple calcificate intraparenchimotoase cu crize focale simple vegetative, fără generalizare secundară, cu frecvență deasă, tratate cu MAE (Carbamazepină), la moment remise clinică – 6 ani. Deficit cognitiv lipsește.

Tratamentul aplicat: Diuretice, vasculare, antiinflamatorii nesteroidiene, vitamine, sedative

Concluzii: Pacienta prezintă forma mixtă de NCC, cu afectarea parenchimului cerebral și a meningelui. Debutul în cazul dat a fost acut cu o evoluție progresivă, ce nu a cedat tratamentului antimicrobian și antifungic. După aplicarea tratamentului antihelmintic, evoluția bolii a decurs cu o ușoară dinamică pozitivă.

Tratamentul antiepileptic cu MAE (Carbamazepină 600 mg/24 ore) pe parcurs a 3 ani – a permis o evoluție favorabilă a epilepsiei în cadrul NCC, cu o remisie prelungită de 6 ani, fără reapariția descărcărilor epileptiforme la EEG.

În pofida unui număr impresionant de calcificate intracerebrale, maladia în cazul pacientei date are un prognostic favorabil.

Cazul 3. Pacienta C, 49 ani, r-nul Strășeni

Acuzele la internare: cefalee periodică localizată preponderent în regiunea frontală, vertij moderat, încordare în hemifața și mîna dreaptă, slăbiciune generală, slăbiciune ușoară în membrele drepte. Pierdere de conștiență n-a avut de 3 ani.

Istoricul bolii: Se consideră bolnavă din anul 1995 când pentru prima dată suportă o criză convulsivă în hemifața dreaptă, în mîna dreaptă, cu pierderea ulterioară a conștienței, urmată de convulsii tonico-clonice generalizate, cu confuzie postictală, somnolență, cefalee și amnezie a evenimentului suportat cu durata de 15 minute.

La examenul prin CT cerebral s-a vizualizat un chist intraparenchimos, de origine posibil parazitara (Fig 4.18).

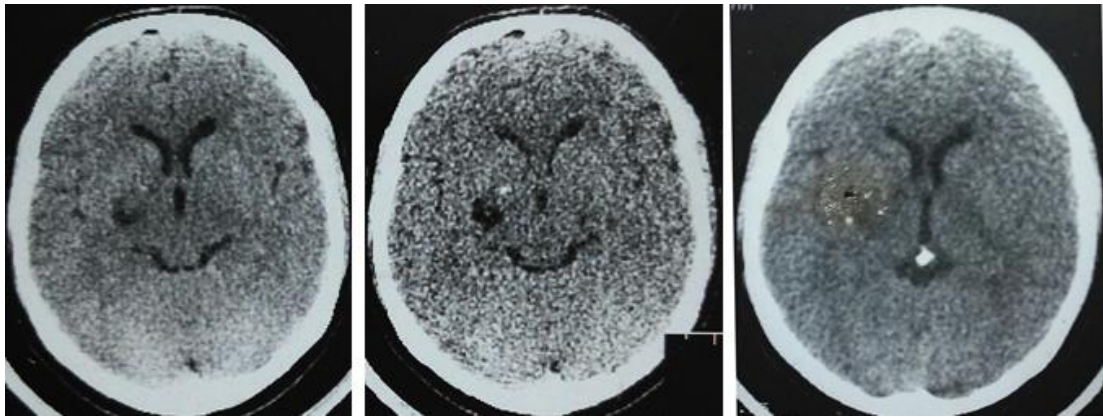


Figura 4.18. Chist intraparenchimos cu diametrul de 15 mm în regiunea temporală dreaptă.

S-a propus evaluarea în dinamică. În 2003 a fost consultată în cadrul Clinicii de Neurologie, CNSPMU, propus IRM cerebral, unde se depistă un chist masiv în zona temporală dreaptă (Fig. 4.19), se instalează diagnosticul de Neurocisticercoză.

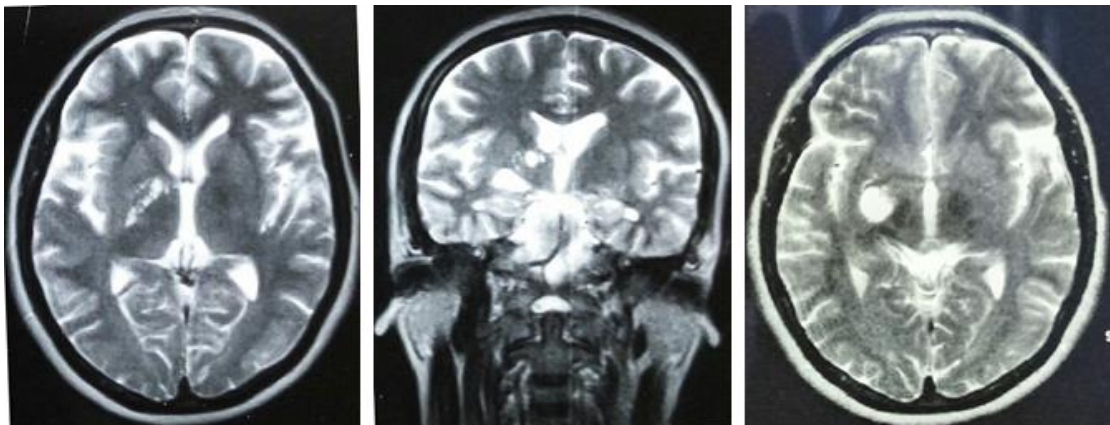


Figura 4.19. NCC. Chist parenchimos temporal dreapta (în regiunea gg.bazali pe dreapta) cu apariția unui nou grup de formațiuni chistice, caracteristice pentru cisticercoză cerebrală parenchimotoasă, forma activă.

Rezultatele investigațiilor neuroimagistice sunt trimise în Centrul de Epilepsie din Erlanghen, Germania, evaluate de profesorul H. Stefan și un grup de specialiști neurochirurghi pentru determinarea unei strategii terapeutice ulterioare. A fost refuzată intervenția neurochirurgicală, din motivul abordului dificil și zonei masive plurifuncționale (regiunea temporală dreaptă). S-a decis evaluarea în dinamică, indicarea preparatelor antiepileptice. Preparatul de elecție a fost din grupa Carbamazepinei (Tab. Timonil în doze de 600 mg/zi), cu creșterea ulterioară a dozei. Pacienta face cure periodice de tratament, cu efect terapeutic pozitiv. La moment se internează în CNSPMU pentru evaluarea pacientei și determinarea tratamentului simptomatic.

Statutul neurologic: În cunoștință, adecvată. Pupilele D=S, simetrice, rotunde. Fotoreacția păstrată. Motilitatea globilor oculari în volum deplin. Ny – de fixare. Convergența, acomodarea – atenuată. Fața ușor asimetrică. Plica naso-labială ștersă pe dreapta.

Fantele palpebrale D=S. Limba pe linia mediană. ROT: D≥S, la mâini, D≥S, vii patelare și ahiliene. S-mul Iacobson-Lasca pozitiv pe dreapta, s-ne patologice inferioare negative. S-ne meningiene – negative. S-la automatismului oral – pozitive bilateral. Proba Romberg – pozitivă antero-posterior. Probele coordinatorii le efectuează ușor dismetric pe dreapta.

Investigațiile efectuate: CT cerebral (24.11.2010) – Se determină chist intraparenchimos temporal pe dreapta d=12×10 cm, multicameral, cu pereți îngroșați, conținut omogen, cu calcinat în peretele chistului, fără edem perifocal, fără efect de masă.

Sistemul ventricular conformat obișnuit, moderat dilatat. În cornul drept al ventriculului lateral se înregistrează un chist intraventricular, ce nu dereglează pasajul LCR. Intracerebral calcinate rotunde mici 1, 2, 3, 4 mm în diametru, multiple cu densitate 125-130 un, difuz plasate. Structurile medii nedeviate, cisternele cerebrale permeabile. (Fig. 4.20)

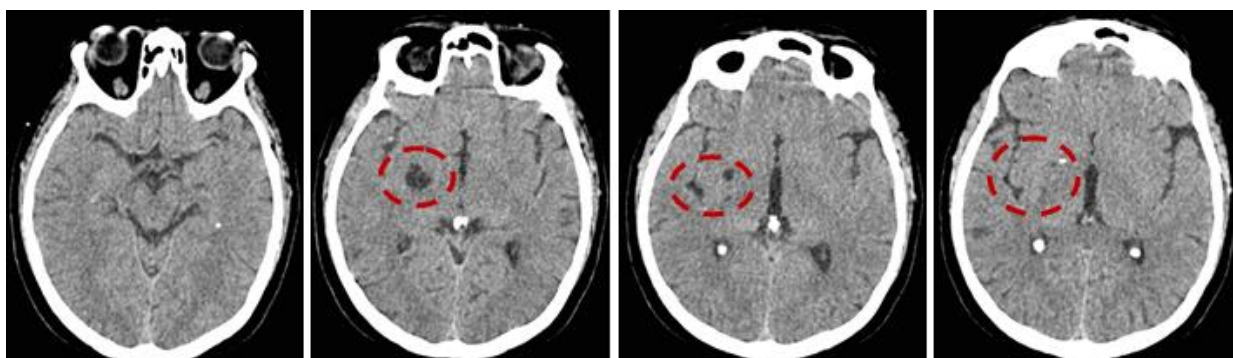


Figura 4.20. CT cerebral. NCC. Calcificate intracerebrale multiple. Chist intraventricular în cornul drept al ventriculului lateral.

Consultația medicului oftalmolog (25.11.2010) – F.O. – OU. PNO roz-pală, contur regulat. Arterele de calibru mediu, venele congestionate. Retina intactă. Perimetria: Concluzie: Câmpul vizual diminuat bilateral (Fig.4.21).

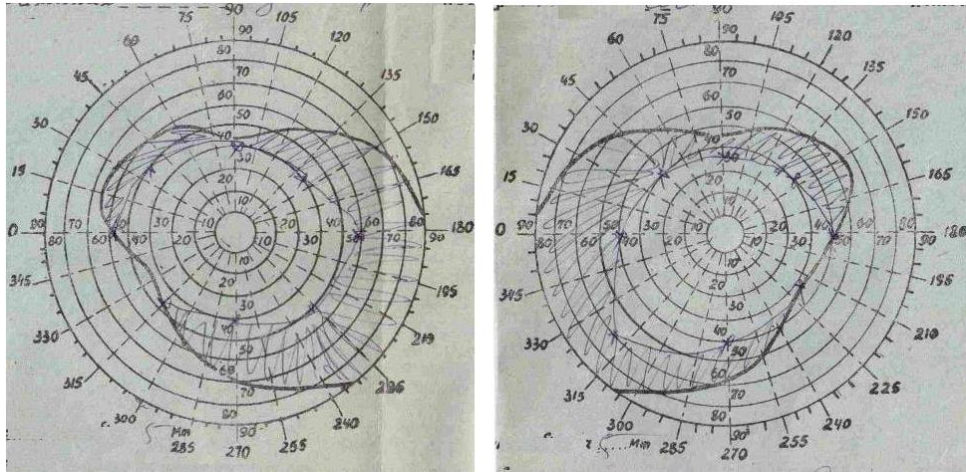


Figura 4.21. Câmpul vizual diminuat bilateral.

VideoEEG computerizată (23.11.2010) – modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul dezorganizat. Ritmul de bază alfa, dominant, cu frecvența 9 Hz, amplitudinea 5-70 mcV, voltaj mediu, fragmentat, fusiform, ușo asimetric interemisferial D>S, predomină posterior. Reacția de activare adecvată. Traseul exprimă modificări polifocalizate cu tendință la generalizare secundară la probe (Fig.4.22, 4.23).

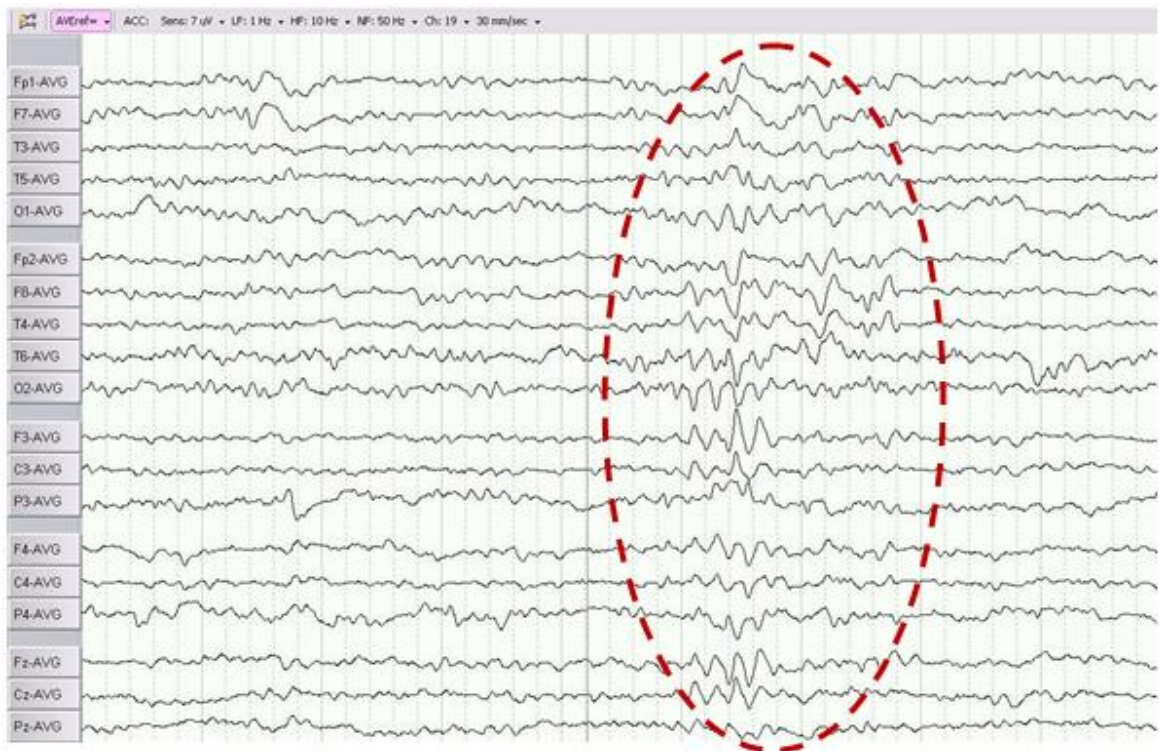


Figura 4.22. EEG demonstrează unde teta ascuțite T dreapta, periodic T stânga, F dreapta, rar P dreapta, unde lente teta T dreapta.

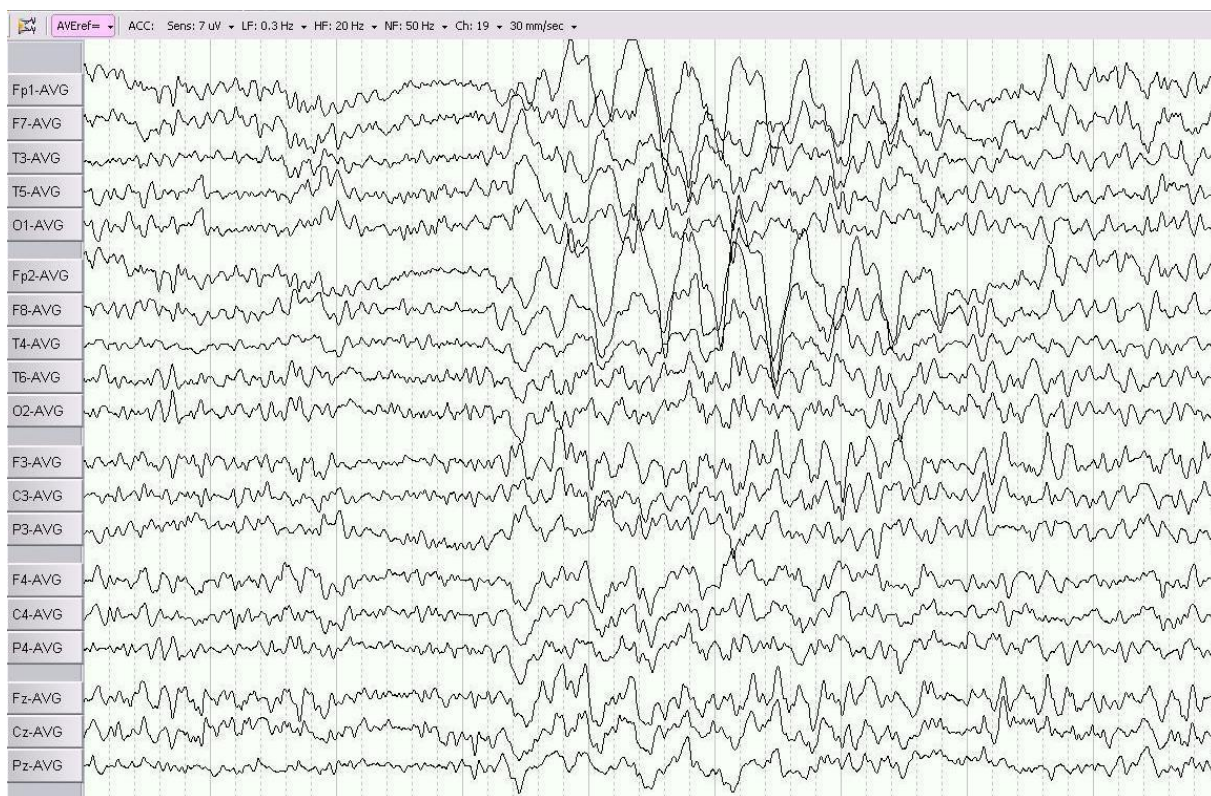


Figura 4.23. Probele cu hiperventilare și fotostimulare mențin modificările patologice, cu ușoară tendință de generalizare secundară

Concluzie: Activitate epileptiformă T bilateral, cu accent dreapta, F dreapta, P dreapta, cu ușoară tendință de generalizare secundară la probele funcționale.

Analiza generală a sângelui (24.11.2010): Hb – 127 g/l, eritrocite – $4.3 \cdot 10^{12}/l$, Ht – 0,38, trombocite – $217,0 \cdot 10^9/l$, leucocite – $5.6 \cdot 10^9/l$, neosegm – $2 \cdot 10^9/l$, segm – $49 \cdot 10^9/l$, eozinofile – $3 \cdot 10^9/l$, limfocite – $38 \cdot 10^9/l$, monocite – $8 \cdot 10^9/l$, VSH – 20 mm/oră. *Biochimia sângelui (24.11.2010)* – proteina totală – 65 g/l, urea – 9.6 mmol/l, bilirubina totală – 6 mcmol/l, bilirubina directă – 2 mcmol/l, bilirubina indirectă – 4 mcmol/l, β -lipoproteidele – 46 un, ALAT – 21 U/l, ASAT – 12 U/l, glucoza – 5.6 mmol/l. *MRS nr.28 (24.11.2010)* – negativ. *Analiza generală a urinei (24.11.2010)* – culoarea galbenă, incomplet transparentă, densitatea relativă – 1018, reacția acidă, epiteliu – 1-2 c/v, leucocite – 0-1 c/v, eritrocite 1-2 c/v.

Doppler a vaselor intracraniene (24.11.2010): Flux de tip magistral - simetric în bazinul arterelor carotide interne bilateral - fluxul sangvin este satisfăcător, congestie venoasă pronunțată în regiunile posterioare. Arterele oftalmice, flux anterograd, bifazic, rezistența vasculară periferică majorată, semne indirecte de HIC ușor exprimat. Indicele de rezistență sistemică IR – 0.52-0.56. Distonie vasculară ușoară.

În sistemul arterelor vertebrale – semne de insuficiență moderată a circulației bilateral, preponderent pe a.vertebrală dreaptă, compensat ca volum în segmentele distale. Occipital – stază venoasă S>D.

Radiografia regiunii cervicale - 2 incidente (29.11.2010) – Instabilitate de disc în segmentele C5- C6. Scleroza plăcilor subcondrale. Diminuarea în înălțime a spațiilor intervertebrale C5-C7. spondilofite posterioare la nivelul C2- C7. *Concluzie:* Osteocondroză cervicală polisegmentară gr. II în segmentele C5-C6.

USG a organelor abdominale nr. 14 (02.12.2010) – Ficatul: lobul drept – 145mm, lobul stâng – 72 mm, contur regulat, ecogenitatea sporită, atenuarea ecoului posterior. Coledocul: 4 mm în diametru, căile biliare intrahepatice nedilate, vena porate – 11 mm, vena lienalis – 6 mm. Colecistul 66×30 mm, pereții 5 mm. Pancreasul: 23×24 mm, corp 13 mm, cauda 22 mm, contur regulat, structura omogenă, ecogenitate sporită. Splina 97×40 mm, omogenă. Rinichii: simetric amplasați, contur regulat. Renul drept 121×46, stratul cortico-medular -13 mm; renul stâng 119×43, stratul cortico-medular -12 mm. Arborele pielonic – pe stânga calicele dilatate -12 mm, cu pereții pronunțat indurați bilateral. Parenchima renală omogenă. Vezica urinară: pereții – 4-5 mm, contur regulat, conținut omogen. Menopauză - 5-6 ani. Uterul: 39×21×37 mm. *Concluzie:* Hepatomegalie – steatoză hepatică. Colecistită cronică alitiazică. Modificări indurative cicatriciale în structurile renale bilateral. Cistită cronică.

Studiul molecular genetic efectuat a demonstrat prezența haplotipurilor:

HLA DQA1 - 0103/0301;

HLA DQB1 **0302**/ 0602/0603

Testul MMSE (Mini Mental Scale Examination) – 30 puncte - deficit cognitiv lipsește.

Diagnosticul de bază: Sechelele neuroinfecției suportate (neurocisticercoză, forma mixtă parenchimos-intraventriculară); chist intraparenchimos temporal dreapta cu calcinat în peretele chistului; calcificate multiple diseminate; sindrom HIC moderat exprimat, insuficiență piramidală în extremitățile drepte. Epilepsie structurală cu crize focale simple motorii (adversive) în hemifața și mâna dreaptă, la moment fără generalizare secundară, frecvență moderată.

Diagnosticul concomitent: Colecistită cronică alitiazică. Pancreatită cronică. Steatoză hepatică. Pielonefrită cronică bilaterală. Cistită cronică.

Tratamentul primit: Medicație antiepileptică (Timonil retard 900 mg/24 ore), diuretice, antiinflamatorii nesteroidiene, vitamine grupa B, sedative.

Concluzie: Pacienta prezintă forma mixtă parenchimos-intraventriculară, cu determinarea calcificatelor intraparenchimotoase difuze, localizate profund, preponderent frontal, temporal dreapta, în regiunea capsulei interne și intraventricular, în cornul drept al ventriculului lateral. Debutul maladiei s-a manifestat printr-o criză epileptică focală în hemifața stângă și mîna dreaptă, urmată de generalizare secundară tonico-clonică. A fost refuzat tratamentul neurochirurgical din motivul abordului complicat și profund și zonei multifuncționale neurologice. Tratamentul aplicat a fost cel antiepileptic cu corijarea dozelor în concordanță cu masa corporală. Durata tratamentului antiepileptic a fost pe o perioadă mai mult de 5 ani, dar cu o evoluție latentă, fără recidive de crize epileptice, cu doze terapeutice medii. Prognosticul bolii și evoluția epilepsiei în cazul pacientei date este considerat parțial favorabil.

Cazul 4. Pacienta D, 1968, mun. Chișinău

Acuzele prezentate: pierdere de conștiință cu convulsii generalizate tonico-clonice, cu spumă la gură, fără micții involuntare, fără mușcarea limbii, ce debutează cu amorțeli în mîna și piciorul stîng, uneori asociate cu fenomene vegetative (palpitații, dispnee), mai des spre seară, în poziție verticală. Pot fi declanșate de emoții sau surmenaj fizic. Durează de la 1- la 5 minute. Starea postictală se caracterizează prin senzații de fatigabilitate, amnezie totală a evenimentelor întîmplate, frică de cele petrecute. Alte acuze: cefalee rară localizată difuz, amorțelă în mîna și piciorul stîng, slăbiciune generală, fotofobie, hiperacuzie, dureri musculare, oboseală cronică, iritabilitate, depresie cronică. Periodic pacienta manifestă atacuri de panică, caracterizate prin frică, neliniște, palpitații, dispnee.

Istoricul bolii: Se consideră bolnavă din anul 1997 când pentru prima dată suportă o criză convulsivă tonico-clonică generalizată, descrisă mai sus. S-a adresat la neurolog, tratament antiepileptic n-a fost indicat. Din 1998 au apărut atacurile de panică, care pacienta le cupa cu tranchilizatori și sedative (Alprazolam, Fenazepam, Diazepam). În 2004 survine al 2 acces focal cu generalizare secundară tonico-clonică. La examenul prin CT cerebral s-au vizualizat 3 calcificate intraparenchimotoase (cisticerci morți), dintre care unul de 5 mm (între cornul posterior al ventricolului lateral drept și cisterna magna) și 2 calcificate până la 5 mm, fără edem perifocal. Este indicat tratament simptomatic, dar la fel nu este administrat tratament antiepileptic. În februarie 2005 pacienta suportă al 3 acces convulsiv cu aceiași semiologie. După consultul neurologului și efectuarea EEG, a fost instituit diagnosticul de Epilepsie și indicat tratamentul cu Orfiril long 150 mg pe seară, însă pacienta n-a primit medicația.

În iunie 2005 pacienta dezvoltă al 4 acces convulsiv. Este indicată terapia cu Valproat (Orfiril long) 600 mg/24 ore, însă pacienta prezintă reacții adverse sub formă de greață, somnolență și slăbiciune generală și de sinestător anulează terapia.

În septembrie 2005 pacienta se adresează la CNȘPMU pentru precizarea diagnosticului și strategiei terapeutice.

Istoricul vieții: S-a născut în sat, unde părinții îngrijeau de porcine. În anii 1981-1982 a fost înregistrată o epidemie la porcine. Călătorii a efectuat în Ucraina, regiunea Jitomir – 1987-1988, în România (Constanța) – 1992.

St.Neurologic: Fantele palpebrale OD=OS. Pupilele rotunde, D=S, fotoreacția vie. Motilitatea globilor oculari în volum deplin. Convergența atenuată. Nistagmus - de fixare. Convergența atenuată. Fața simetrică. Fonația și deglutiția pastrate. Limba pe linie medie. Sensibilitatea pastrată. Miscările active în membre în volum deplin. Forța și tonusul muscular păstrat, D=S. Mersul păstrat. ROT superioare D=S, exagerate. Reflexele patelare exagerate, achiliene - vii. Reflexele patologice negative. Reflexele automatismului oral negative. În poza Romberg – ușor instabilă, cu cădere spre dreapta. Probele de coordonare îndeplinește corect. Semnele meningiene și de elongare nu se provoacă.

Investigații efectuate: *CT cerebral:* Oasele craniene intacte. Indicii densitometrici: substanța albă 30 UH, cenușie 42 UH. Structurile medii nedeviate. Sistemul ventricular ușor deformat, simetric. Ventriculii laterali - 7,0; V3 - 2,6; V4 - 4,0 pe 6,9. Sașturile corticale accentuate. Intracerebral - 3 calcinate rotunde mici: 1- de 5,2 mm în diametru, localizat la nivelul sulcusului temporo-occipital drept, restul 2-mai mici de 2 mm (Fig.4.24).

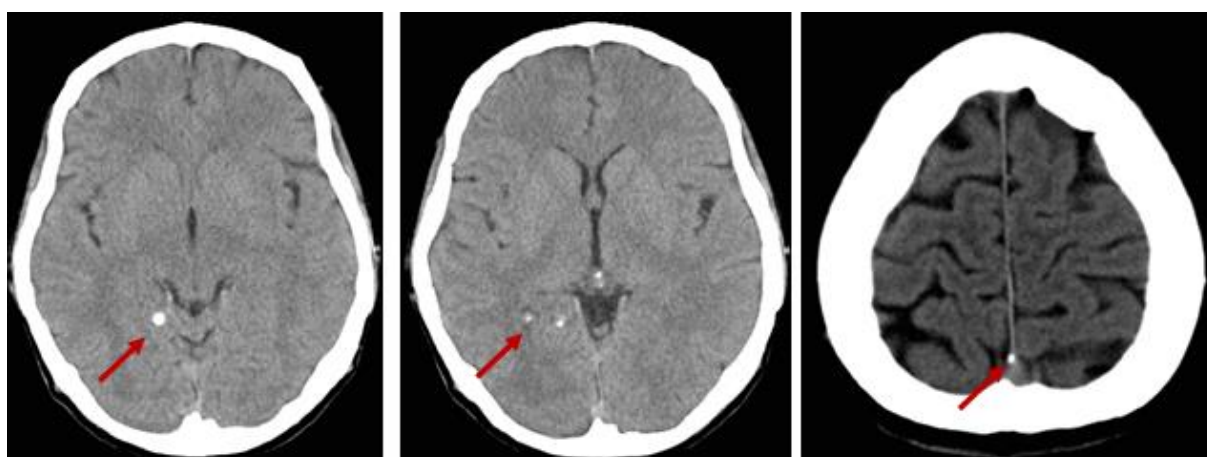


Figura 4.24. CT cerebral. NCC. Calcificate în regiunea sulcusului temporo-parietal dreapta

Serologia – anti - Cysticercus Ig G – 0,317, anti- Toxocara – 0,446.

Imunoglobulinele serice: Ig E – 11,42 Iu/ml (N 0 – 100 Iu/ml)

Consultația oftalmologului – visus $\frac{OD=1,0}{OS 1,0}$.

OU. PNO – pal-roză cu marginile clare.

Congestie venoasă moderată.

Puls venos pozitiv, excavație fiziologică lărgită. Arterele de calibru obișnuit. Perimetria este în limitele normei (Fig.4.25).

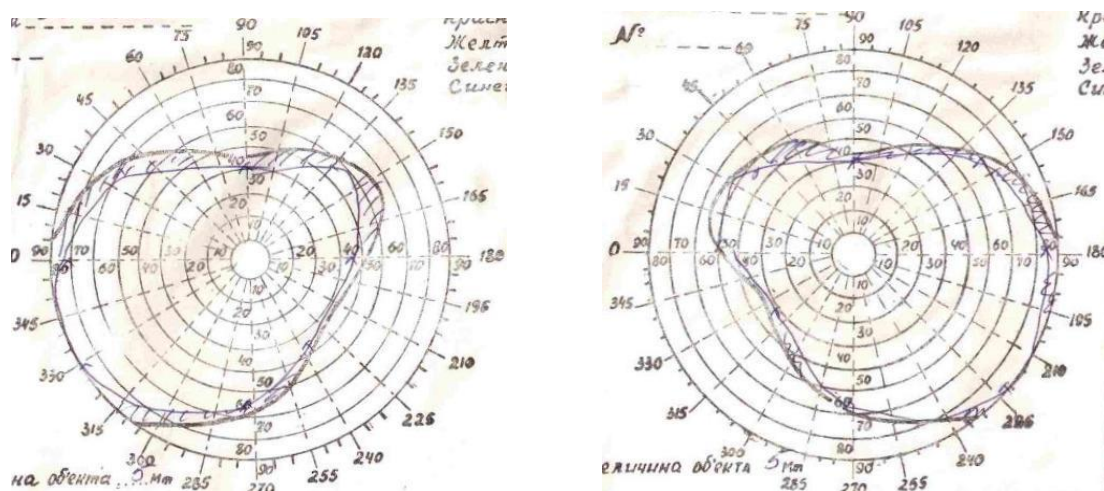


Figura 4.25. Câmpul vizual – în limitele normei.

Video-electroencefalografia computerizată: Modificările bioelectricității generale ale creierului moderat exprimate. Traseul dezorganizat.

Ritmul de bază alfa, dominant, cu frecvența 9 Hz, amplitudinea 5-70 mcV, voltaj mediu, fragmentat, fusiform, ușor asimetric interemisferial D>S, predomină posterior.

Reacția de activare adecvată.

Traseul exprimă unde teta lente temporal dreapta, periodic parietal dreapta, cu amplificarea modificărilor la probe (Fig. 4.26, 4.27).

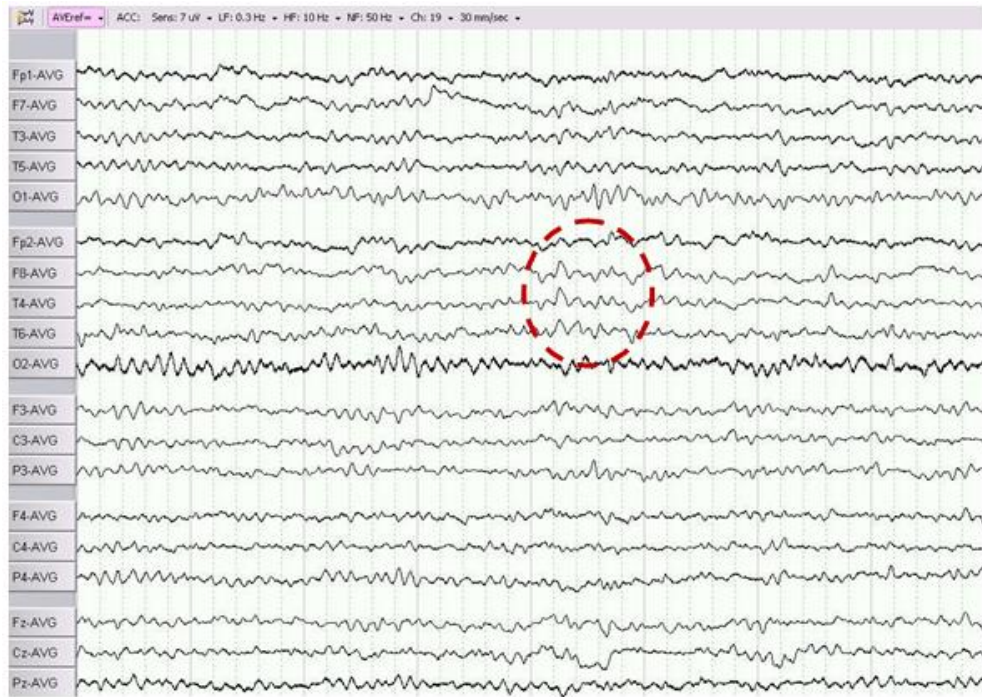


Figura 4.26. EEG determină unde teta lente temporal dreapta, periodic parietal dreapta

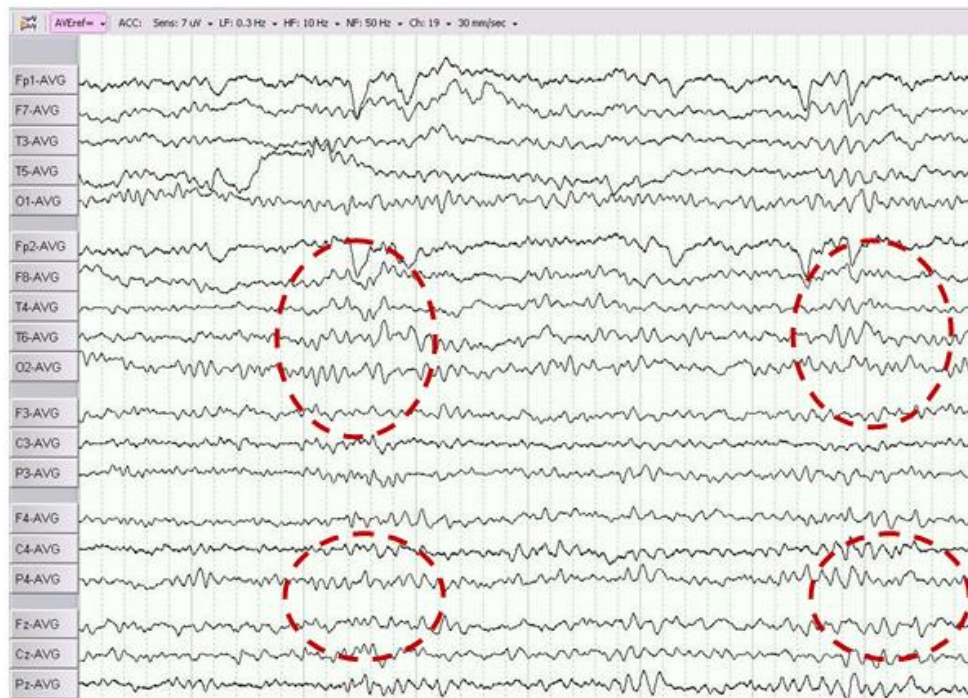


Figura 4.27. Probe funcționale amplifică ușor modificările prezente – T-P dreapta.

Concluzie: Lentoare intermitenta teta T- P dreapta.

Analiza generala a sangelui: Eoz 2%, Er - $3.910^{12}/l$, Hb - 122.0g/l, Ht - 35.0%, L - $5.210^9/l$, Lim - 34%, Mon - 19%, Seg- 43%, Tr - $225.010^9/l$, VSH - 3mm/ora, Weseg-2%.

Analiza generala a urinei: Cul - galben deschis, Ep.pl 0-1, Er.nesch 0-1, L -0-2, PH- 1010g/l, Reacția alcalina, Tr-tulbure. *Examenul la helminti:* Oua/helminți - negativ, Protozoare - negativ. *Analiza biochimică a sangelui:* ALT - 14U/e, AST - 15U/e, Bil. ind - 6mkmol/l, Bil. dir - 3mkmol/l, Bil.tot - 9mkmol/l, B-lip - 19unitati, Col - 5.0mmol/l, Gl - 4.5mmol/l, PT - 68g/l, Tg - 0.4mmol/l, Ureea - 2.9mmol/l.

USG a organelor abdominale – Concluzie: Colecisto-pancreatită cronică. În ovarul drept se determină un folicul persistent 5,11×4,20 mm. În uter se determină miom intramural posterior: 0,67 cm, chist endococ. Rinichiul drept ușor ptozat.

Studiul molecular genetic efectuat a demonstrat prezența haplotipurilor:

HLA DQA1 - 0501/0301

HLA DQB1 **0201**/0301

Testul MMSE (Mini Mental Scale Examination) – 30 puncte - deficit cognitiv lipsește.

Protocolul tratamentului cu Albendazol (Zenthel) 0,4/10ml:

14. 10.2005 – 400 mg. R.adverse – greață ușoară

15.10.2005 – 400 mg R.adverse – paretezii în extremitățile stângi, cefalee ușoară.

16.10.2005 – 400 mg R.adverse – fără particulartăți

Tratament antiinflamator: Supp. Diclofenac – 10 zile – până la MAH, pe parcursul MAH.

Suplimentar: Sol Alflutop – 5 zile și Sol. Mannitol – 3 zile.

Pe parcursul tratamentului starea generală cu ameliorare. Se externează cu recomandări: vasculare, diuretice, sedative.

Pacienta face control periodic. Data vizitelor și internărilor în staționar: 2006, 2007, 2008, 9.11.2009, 26.11.2014, 12.08.2015, 21.07.2016. Ultima internare: 30/07/2016.

Starea pacientei grav-medie. Acuze la cealee exprimată, vertij, valuri de căldură, insomnie, senzația de neliniște, frică, palpitații, dispnee exprimată, nervozitate, slăbiciune generală.

S-au efectuat cercetări: *Examinare prin IRM a encefalului*

Pe secțiunile tomografice prin RM, secvențele T1 și T2, în proiecție sagitala, coronală și axială, deplasarea structurilor medii cerebrale nu s-a vizualizat (Fig. 4.28). Fisura interemisferică este centrată pe linia mediana. Șanțurile și girusurile encefalului nu sunt modificate. Cortexul cerebral este dezvoltat normal, demonstrează semnal de intensitate normală.

Substanța albă și cenușie sunt bine diferențiate, RM semnal normal. În substanța albă preponderent subcortical în reg. frontale și parietale bilateral se determină focare solitare hiperintense în T2 și T2 *tirm df*, de formă și contururile neregulate, cu d. până la 0,4 cm, fără edem perifocal, fără “efect de masă”. Leucoaraioză periventriculară. Spațiile perivasculare Robin-Virchov sint dilatate în regiunile bazale și convexitale. Spațiul subarahnoidian este dilatat difuz, mai pronunțat în regiunile convexitale.

Dilatarea fisurilor silviene. Sistemul ventricular – aspect RM obișnuit, nu-i dilatat, cu o circulație normală a lichidului cefalorahidian. Ventriculii laterali sînt dispuși simetric. Trunchiul cerebral, emisferele cerebelare – nu sint modificate. Unghiul cerebelopontin fără abnormalități bilateral. Pe secvențele DWi (b-1000 și ADC) nu sunt vizualizate date pentru restricție a difuziei. Cerebelul prezintă sulcusurile corticale obișnuite, cu dezvoltarea normală a cortexului, fără abnormalități de semnal. La nivelul sinusurilor maxilare, celulelor etmoidale și sinusurilor frontale bilateral se determină îngroșarea mucoasei cu RM semnal hiperintens în T2 și hipointens în T2 *tirm df* și T1 – pansinuită.

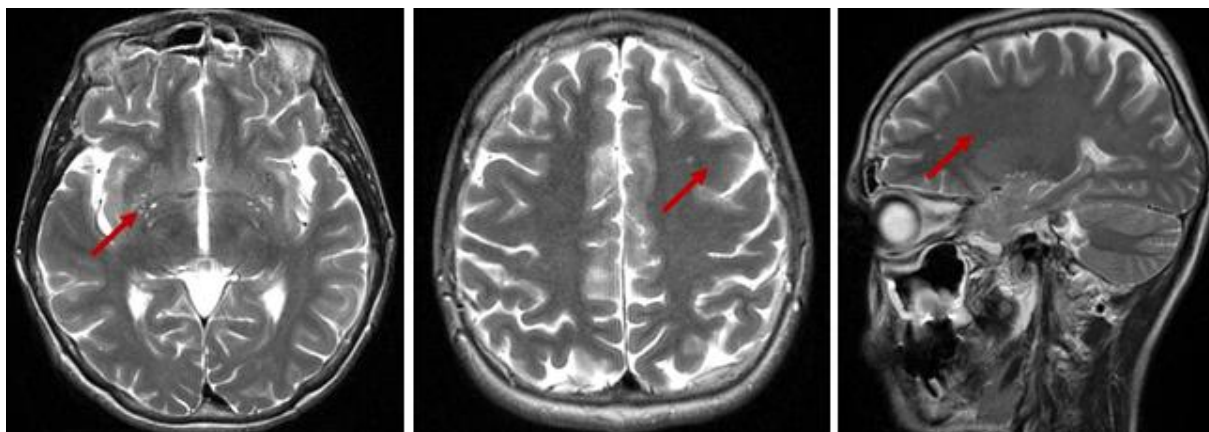


Figura 4.28. IRM cerebral. Focare de glioză localizate periventricular, frontal și parietal bilateral. Leucoaraioză periventriculară.

Video-Electroencefalografia cu durata ≥ 3 ore. Concluzie: Lentoare intermitenta teta T-O dreapta, periodic P dreapta. Dinamica stabilă, fără modificări.

Ultrasonografia pelviană: Vezica urinara - cu volum 200 ml, pereți 4,7 mm, contur net, regulat, conținut omogen. Menopauză – 10 ani. Uterul – cu dimensiuni aproximative: lungime – 37 mm, diametrul antero-posterior - 28 mm, lățime - 7 mm. Contur regulat, miometriul omogen, ecogenitatea ușor sporită. Ecoul median - 1 mm. Cavitataea uterului – liberă.

Colul uterin - 21x29 mm, în peretele posterior 3 formațiuni chistice de 5 mm, endocolul – 1 mm. Ovarul drept: 18x10 mm, fără foliculi.

Ovarul stang: nu se diferențiază.

Spațiul Douglas liber.

Concluzie: Chisturi a colului uterin.

Duplex a vaselor intra/extracraniene: Extracranian: Artera carotida comuna, artera carotida interna, artera carotida externa, bilateral sunt permeabile, cu flux satisfactor. Semne de ateromatoza nu se determină, nu se vizualizează. Intima Media 0.60 mm (norma - pina la 1,0 mm). Peretele arterial – neindurat, neîngrosat, cu contur regulat. Arterele subclavii - permeabile, cu flux satisfactor.

Arterele vertebrale, segmentul V2 - cu flux regulat, cu traiect vascular regulat. Intracranian: Au fost sonorizate: a.cerebrala medie, a.cerebrala anterioara, a.cerebrala posterioara, arterele vertebrale, segmentul V4 – fără deficit hemodinamic. *Concluzie:* Deficit hemodinamic a arterelor cerebrale intra/extracraniene nu se determină.

Diagnosticul: Cisticercoză cu afectare sistemică: intracerebrală și extracerebrală (forma uterină). Cysticercosa sistemului nervos central (B69.0). Sechelele neuroinfecției suportate (neurocisticercoză, forma parenchimotoasă, calcificate cerebrale diseminate) Epilepsie simptomatică cu crize epileptice focale simple vegetative cu trecerea în crize focale complexe, rar cu generalizare secundară, medicamentos parțial controlate cu Tab Timonil R 750mg/24 ore (G40.2). Disfunție vegetativă suprasedgmentară cu sindrom asteno-neurotic exprimat (F453). Tulburari de adormire și meninere a somnului [insomnii] (G47.0). Insuficiența vertebro-bazilară cu sindrom vestibulo-atactic moderat exprimat (G45.0).

Evoluția bolii: cu ameliorare

Tratament medicamentos:

Vasculare, Vitamine neurotrope, Analgezice, AINS, Diuretice, Sedative

Concluzie: Pacienta suportă o afectare sistemică a organismului, manifestând forma cerebrală a cisticercozei și forma extracerebrală. Se atestă o epidemie porcină în satul natal al pacientei, după care peste 15-16 ani apar primele semne ale bolii. Evoluția epilepsiei este lent progresivă, cu o durată mai mult de 10 ani, cu MAE în monoterapie în doze mari, mai mult de 17 mg/kg, cu menținerea focarelor epileptogene la EEG, fără ameliorare în dinamică a traseului, semnalând un prognostic nefavorabil al epilepsiei. Prezența formei extracerebrale – a formei uterine - ne dovedește prezența nodulului miomatos în USG primară și lipsa lui după aplicarea tratamentului antihelmintic.

4.6. Concluzii la capitolul 4:

1. Tratamentul antihelmintic este util în cazul pacienților cu afectare sistemică a organismului, în cazul localizării chisturilor în spațiul subarahnoidian și în cazul prezenței paraziților în fazele active de dezvoltare, cu efecte adverse minimale asupra pacientului și cu ameliorare evidentă a stării pacienților. Utilizarea MAH în cazul pacienților cu crize epileptice poate conduce la regresia rapidă a focarului epileptogen, la descreșterea și, ulterior, la stoparea crizelor epileptice.
2. Preparatele antiepileptice sunt utilizate în lotul de cercetare, în grupul I pentru modificarea evoluției epilepsiei în cadrul NCC. Sub influența preparatelor s-au conturat 3 modele evolutive ale epilepsiei cisticercotice: favorabil ($32,1 \pm 8,8\%$), parțial favorabil ($57,1 \pm 9,4\%$) și nefavorabil ($10,7 \pm 5,8\%$), care au fost dependente de: durata terapiei (până la 5 ani/mai mult de 5 ani), utilizarea MAE în mono sau politerapie, întrebuințarea MAE în doze terapeutice mici, medii sau mari, cu sau fără ameliorarea traseului electroencefalografic și cu sau fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult.
3. Riscul de evoluție nefavorabilă a epilepsiei cauzate de NCC este sporit cu 37,5% la pacienții ce nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201, față de pacienții la care se regăsește acest haplotip.
4. Fiecare schemă de tratament a fost indicată în concordanță cu acuzele prezentate, examenul subiectiv și obiectiv, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate, acești factori respectând contextul medicinei moderne bazate pe abordarea individuală a fiecărui pacient, nu indicarea șablonardă a unui tratament prestabilit, luându-se în considerație tabloul evolutiv al fiecărui caz în cadrul maladiei întregi și, separat, în cazul epilepsiei cauzate de neurocisticercoză ($56,7 \pm 6,4\%$).
5. Conform rezultatelor clinice obținute în cadrul cercetării, tratamentul complex al unui pacient cu NCC și crize epileptice ameliorează evoluția formelor severe, prin micșorarea certă a recurenței crizelor, cu un tablou neuroimagic ce denotă o diminuare cantitativă a leziunilor cerebrale specifice, implicit prin creșterea calității vieții pacienților cu NCC și epilepsie.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cercetarea care a fost inițiată în limitele prezentei teze de doctorat și-a propus drept scop studierea problemei epilepsiei cauzate de neurocisticercoză – pentru determinarea particularităților clinice, identificarea și aprecierea morfologiei crizelor epileptice în funcție de localizarea, dimensiunile, numărul și viabilitatea cisticercilor, evidențierea parametrilor structurali conform examenelor neuroimagistice aplicate pacienților cu NCC și analiza parametrilor corelativi clinici, imagistici și neurofiziologici la pacienții cu epilepsie și NCC. De asemenea, s-a propus determinarea haplotipurilor sistemului HLA pentru determinarea markerilor genetici și aprecierea predispoziției ereditare în dezvoltarea la persoanele sănătoase a neurocisticercozei și a epilepsiei cauzate de NCC.

Investigațiile realizate atât pe baza literaturii de specialitate concludente, cât și asupra loturilor experimentale (lotul de bază și lotul de control), au permis să opineze că manifestările clinice ale NCC se prezintă ca fiind polimorfe, iar heterogenitatea lor este determinată prevalent de numărul leziunilor, de localizarea leziunilor la nivelul SNC, de tipul cisticercului, de stadiul biologic de dezvoltare și involuția parazitului și intensitatea răspunsului imun-inflamator al gazdei [82]. În prezent există publicații privind semiologia clinică și evoluția individualizată a acestei boli, însă ele vizează preponderent regiunile endemice. Adesea crizele epileptice sunt singura formă de manifestare a bolii, iar alte semne clinice cum ar fi cefaleea, deficitul motor sau senzitiv și modificările cognitive sunt întâlnite mai rar și variază în funcție de țară.

În studiul dat s-a stabilit că crizele epileptice la pacienții cu NCC alcătuiesc $56,7 \pm 6,4\%$ dintre cazuri, fiind uneori singura manifestare clinic elocventă. Această pondere este mult mai mică decât cea relatată în unele studii efectuate anterior [27, 35, 52, 164, 173], dar vin în concordanță cu alte cercetări întreprinse [12, 47, 182]. Aceste diferențe, posibil, se datorează lacunelor în studiul epidemiologic, criteriului endemic, insuficienței de selectare riguroasă în conformitate cu fazele de dezvoltare a cisticercului, dar și clinicii șterse a maladiei și evoluției imprevizibile a bolii.

Polimorfismul crizelor epileptice este variat, însă majoritari în manifestarea lor rămân a fi pacienții ce dezvoltă crize focale în $20,6 \pm 6,9\%$, însă care pot ulterior generaliza și trece în crize epileptice generalizate tonico-clonice în $41,2 \pm 8,4\%$. Semiologia lor depinde de mai mulți factori, în special, de vârsta pacientului, de modul de debut, de tipul crizei, de durata epilepsiei și de *pattern*-ul de evoluție a maladiei [132]. De asemenea, varietatea tabloului clinic al crizelor epileptice este influențat de modificările structurale oglindite la examenul neuroimagistic, care atestă prezența modificărilor specifice pentru NCC.

Semiologia crizelor epileptice este o reflecție a proceselor de epileptogeneză intraneuronală, în inițierea și evaluarea cărora un rol major îl joacă prezența mecanismelor imunogenetice. Se presupune rolul evolutiv patogenetic al maladiei (cu cele 4 faze de dezvoltare a helmintului) oglindit în expresia crizelor epileptice. Unele date indică o frecvență înaltă (la 90%) a ratei crizelor în NCC în faza veziculară [29, 52, 80, 86, 142, 166], cu diminuarea lor la etapele de formare gliotică, edem perilezional și calcificate intracerebrale [13, 104, 135, 151, 174, 191].

În pofida faptului că există presupunerea că fenomenul gliotic perilezional este un inductor ce menține activitatea crizelor epileptice, aspectul imunogenetic și aprecierea interrelațiilor acestor mecanisme nu este până la urmă cercetat și descris.

Alte simptome clinice întâlnite la pacienții cu NCC, cum ar fi cefaleea, demonstrează frecvență nespecifică, dar având unele particularități specifice: cefaleea de o intensitate moderată și severă, cu localizarea ei mai des difuză, cu o predominanță în orele matinale ale zilei, fiind însoțită de simptome suplimentare, cum ar fi vertijul și anxietatea, iar evoluția intensității cefaleii pe parcurs a fost una negativă la $22,2 \pm 5,5\%$ din eșantion, preponderent de la o cefalee moderată, cu trecere ulterior în cefalee severă.

Unele tulburări psihice (depresia ($63,3 \pm 6,9\%$) și anxietatea ($55,1 \pm 7,1\%$)) se manifestă în ambele loturi de pacienți incluși în cercetarea dată, iar altele (tulburările de personalitate ($16,3 \pm 6,1\%$)) se manifestă doar la pacienții cu NCC și epilepsie ($p = .008$), agravând evoluția maladiei de bază printr-un polimorfism complex al crizelor epileptice.

Dintre modificările vizuale diplopia ($17,6 \pm 5,6\%$) s-a determinat doar la pacienții din I grup ($p = .024$) și, de asemenea, deficitul focal motor a fost apreciat cu o rată sporită în grupul I ($63,6 \pm 8,4\%$), dintre care la $52,4 \pm 8,7\%$ din I grup s-a apreciat combinarea deficitului focal motor cu cel senzitiv, demonstrând un nivel de afectare cerebrală mai avansat și o evoluție mai complexă al formelor de manifestare a bolii. Fiecare pacient din eșantion a fost investigat în conformitate cu algoritmul stabilit în cadrul prezentei cercetării.

Conform protocolului elaborat au fost efectuate următoarele investigații: analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, coprologia, examenul LCR, analiza serologică prin ELISA, spectrul imunoglobulinelor serice (Ig), examenul genetic pentru aprecierea sistemului HLA, investigațiile neuroimagistice prin CT și IRM cerebral, video telemetrie prin EEG, examenul oftalmologic, radiografia cutiei toracice, radiografia simplă la nivelul mușchilor coapsei, gambei, ultrasonografia organelor abdominale și a bazinului mic, testarea neuropsihologică.

Din lotul de cercetare 91,7±3,6% pacienți s-au prezentat cu leziuni sugestive pentru ultima fază de dezvoltare a parazitului – faza de calcificare, iar la 8,3±3,6% au fost prezente modificări neuroimagistice caracteristice primelor 3 faze combinate cu faza de calcificare.

Atestarea cisticercilor calcificați în parenchimul cerebral este o caracteristică specială a evoluției NCC în Republica Moldova.

Creșterea riscului de a dezvolta crize epileptice la pacienții cu NCC depinde de numărul leziunilor identificate la CT, în special în cazul a mai mult de 5 leziuni intracerebrale (29,4±7,8%), ($\chi^2=4,34$; $p<.05$). La pacienții cu NCC au prevalat calcificatele cu dimensiunile de 5-10 mm (48,3±6,5%) și doar în grupul I (5,0±2,8%) au fost apreciate calcificatele cu dimensiunile mai mari de 10 mm, ceea ce ne-a permis să concluzionăm că dimensiunile parazitului au o anumită influență asupra tabloului clinic. Crizele epileptice pot fi induse de calcificatele de diverse dimensiuni, însă cele mai complexe crize epileptice s-au determinat la 55,9±8,5% printre pacienții cu calcificatele de mărimile 5-10 mm, cu prevalarea crizelor focale cu GS tonico-clonică (52,6%) și CGTC (31,6%). După localizare zonele frontale și temporale prezintă o vulnerabilitate accentuată, fiind considerate zone epileptogene active, astfel se determină o prevalare a modificărilor patologice în regiunile menționate, în special, la pacienții din I grup ($p=.00052$, chi-test = 18,2). Calcificatele din regiunea occipitală s-au întâlnit mai frecvent la pacienții din grupul II, cu o diferență statistică comparativă pe grupuri ($p=.00021$, chi-test = 12,68), demonstrând că la pacienții ce nu prezintă crize epileptice, leziunile parazitare predilect se localizează în regiunile mai “inerte” ce nu generează activitate epileptogenă exprimată.

La subiecții din grupul I au fost analizate datele clinice, neurofiziologice și cele imagistice pentru evaluarea integrală a pacienților. Congruența datelor clinice, EEG și CT s-au dovedit a fi la 22 pacienți din 34 cu crize epileptice (64,7±8,2%). Discordanță totală s-a confirmat la 5 pacienți (14,7±6,1%). Discordanță parțială între datele clinice, neurofiziologice și imagistice a fost determinată la 7 pacienți (20,6±6,9%). Această discordanță se poate lămurii prin răspândirea crizei spre cortex prin așa-numitele “zone mute” funcționale.

După efectuarea testelor la neuroinfecții la cinci pacienți (21,7±8,6%) din lotul de cercetare s-a dovedit prezența infecției cu *T. solium*, demonstrând că serologia pozitivă depinde în mare măsură de viabilitatea parazitului. Majoritatea pacienților din studiu (91,7±3,6%) prezintă la CT calcificate intracerebrale, care frecvent nu sunt active serologic, și astfel testul ELISA este util și informativ în cazul pacienților ce prezintă leziuni la CT în primele faze a viabilității parazitului.

Datele EEG au demonstrat că în grupul pacienților cu NCC și crize epileptice - 20 de pacienți (58,8±8,4%) aveau modificări paroxismale și doar 3 pacienți (8,8%) – prezentau un EEG fără patologie, pe când în grupul fără crize au fost respectiv – 3 pacienți (11,5%) cu modificări epileptiforme și 14 pacienți (53,8±9,8%) cu EEG normală ($\chi^2=17,24$; $p<.001$).

Acest fapt dovedește că pacienți ce prezintă crize epileptice, la investigațiile neurofiziologice confirmă prezența unui focar epileptogen bine conturat, ce menține epileptogeneza procesului cauzat de helminți.

Printre pacienții cu crize focale simple cu sau fără generalizare tonico-clonică s-au determinat abnormalități patologice în traseul EEG în 18 pacienți (81,8%), pe când la 4 pacienți (18,2%) – patternurile EEG erau non-epileptiforme. Printre pacienții cu crize generalizate patternul EEG a fost patologic doar la un pacient (14,3%), iar la 6 (85,7%) – traseul EEG a fost nespecific sau normal ($\chi^2=9,34$, $p<.01$).

Acest fapt sugerează că la pacienți cu crize generalizate se determină lipsa unui focar constituit, bine conturat în traseul EEG, ceea ce semnifică probabil un prognostic mai favorabil la acești pacienți.

Din 60 de pacienți cu NCC, doar în 6,7±3,2% cazuri au fost depistați noduli musculari, confirmați imagistic în 1,7% cazuri, ceea ce denotă că forma musculară a cisticercozei nu se întâlnește frecvent în RM. Forma uterină, manifestată prin noduli miomatoși uterini, întâlnită în 3,3±3,2% cazuri, de asemenea, nu este o formă frecvent definită în RM.

A fost dovedit că sistemele de antigeni eritrocitari (ABO), leucocitari (HLA) și altele pot influența apariția bolii și se implică prin mecanisme genetice în evoluția bolii. Antigenul A, care marchează grupa a II de sânge, posedă cel mai puternic potențial antigenic și se întâlnește nu doar la oameni, dar și la animale, mai ales se depistă în cantități mari la porcine. Datorită faptului, că porcinele sunt considerate unica sursă în organismul căroră se dezvoltă cisticercoza, se poate conchide că persoanele cu grupa a II de sânge dețin un risc sporit în dezvoltarea bolii date.

În studiul efectuat grupa a II de sânge a prevalat în ambele grupuri de pacienți – 41 de pacienți (68,3±6,0%). Prin urmare, grupa a II de sânge poate juca rolul unui marker genetic, semnificând că prezența lui poate crește riscul dezvoltării cisticercozei/NCC.

Sistemul leucocitar, exprimat prin haplotipurile sistemului de histocompatibilitate (HLA) poate predispuce sau proteja împotriva unor maladii specifice, în special, în cazul maladiilor infecțioase. Există câteva studii vizând cercetarea predisunerii genetice la infecții prin examenul alelelor sistemului HLA.

Del Brutto O.H relatează o creștere semnificativă a frecvenței antigenului A28 a clasei I a sistemului HLA (39% vs. 15%, $p = .008$) și o descreștere a frecvenței haplotipului HLA DQw2 a clasei II (4% vs. 31%, $p = .004$) la pacienții cu neurocisticercoză (48 de pacienți) comparativ cu grupul pacienților sănătoși (295 pacienți), cu un risc relativ de 3,5 pentru dezvoltarea bolii la indivizii ce prezintă antigenul HLA A28, conferindu-le susceptibilitate față de NCC, iar antigenul HLA DQw2h le acordă rezistență față de infecție [59]. Un alt studiu al savanților indieni V. Padma și alții, efectuat pe 63 de pacienți cu leziune unică, mică, conturată la CT (SSECTL) și crize epileptice, a examinat antigenii HLA clasa I – A, B, C și clasa II. Rezultatele preliminare au demonstrat că frecvența antigenilor HLA A11 a fost scăzută, pe când frecvența antigenilor HLA B63 și HLA B58 a fost majorată în grupul control. Antigenii HLA DR B1*13 și HLA DR B1*09 al clasei II a sistemului HLA s-au întâlnit mai frecvent la pacienții cu crize epileptice și SSECTL cu o semnificație statistică importantă. Aceste asocieri pot indica o susceptibilitate genetică la infecții la pacienții cu crize epileptice, în special de origine cisticercotică [144].

În studiul dat au fost cercetate haplotipurile HLA DQA1 și HLA DQB1 pentru aprecierea rolului lor în determinarea predispoziției genetice față de apariția și dezvoltarea NCC și, în continuare, a epilepsiei cauzate de NCC. Aceste date elucidate în lucrarea de față sunt valoroase datorită faptului, că testarea genetică deschide noi perspective în abordarea problemei neurocisticercozei – devine posibil evaluarea prognosticului și predispoziției de a dezvolta infecție, în special NCC și/sau de a dezvolta crize epileptice pe fundal de NCC. Prezența unor haplotipuri speciale la pacienții cu NCC evidențiază anumiți markeri genetici în cadrul NCC.

Printre haplotipurile HLA DQA1 au fost depistate 2 alele, care s-au întâlnit mai frecvent printre pacienții cu NCC și epilepsie, decât în populația generală: HLA DQA1 0201 ($p < .0057$) și 0601 ($p < .0010$). Acest fapt sugerează ideea, că respectivele haplotipuri la pacienții cu NCC, pot servi drept markeri genetici pentru depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta crize epileptice în contextul NCC.

Printre haplotipurile HLA DQB1 - 0501 ($p < .01$) și 0303 ($p < .01$) sunt prezente doar la pacienții cu NCC și nu au fost practic întâlnite la pacienții cu NCC și epilepsie și în grupul control, deci sunt specifice pentru pacienți cu NCC cu diverse manifestări clinice, cu excepția epilepsiei. Observația ne permite să concluzionăm, că pacienții purtători ai haplotipurilor HLA DQB1 0501 și 0303 nu vor dezvolta pe parcurs crize epileptice. Haplotipurile HLA DQB1 0302 ($p = .0197$) și 0201 ($p = .012$) s-au depistat doar la pacienții cu NCC și epilepsie, ceea ce ne permite de ai considera markeri genetici, identificați la persoanele cu probabilitatea sporită de dezvoltare a epilepsiei datorate NCC.

Aceste date ne confirmă faptul că sistemele protectorii ale organismului (sistemele eritrocitar și leucocitar) prezintă particularități specifice molecular-genetice pentru maladia NCC și epilepsia cauzată de NCC. Respectivetele trăsături specifice pot permite de a diferenția NCC de alte maladii, de a prognoza care dintre pacienții cu NCC pot ulterior dezvolta crize epileptice, de a stabili care va fi evoluția și gravitatea bolii. Haplotipurile evidențiate în lucrare pot fi plasate la baza cercetărilor de continuitate.

Grație heterogenității patologice și clinice al NCC, în special datorată implicării spațiilor parenchimale și extraparenchimale, numărului și formei parazitului, extinderii degenerării și inflamației asociate, schemele de tratament ale pacientului se conturează și cer a fi la fel de polimorfe și individualizate.

Managementul NCC include combinarea preparatelor antihelmintice, a chirurgiei și terapiei simptomatice. Cunoașterea mecanismelor imunogenetice ar putea permite selectarea mai eficientă a tratamentului combinat, ar putea presupune un prognostic evolutiv al bolii.

În cadrul studiului dat, din cei 6 pacienți din I grup de cercetare la care a fost aplicată medicația antihelmintică, la 4 pacienți evoluția crizelor epileptice, în special, crizele focale, crize generalizate toncio-clonice și crizele polimorfe, a fost evident benefică, cu regresia rapidă a focarului epileptogen, cu descreșterea și, ulterior, stoparea crizelor epileptice. Durata terapiei cu preparate antiepileptice la acești pacienți a constituit 3 ani, fără recidivarea crizelor epileptice, cu un prognostic favorabil. Acest fapt s-a datorat utilizării preparatelor antihelmintice cu micșorarea zonei de leziune și a preparatelor antiinflamatorii cu micșorarea edemului perifocal. La 2 pacienți preparatele antihelmintice n-au influențat evoluția epilepsiei, posibil, din cauza zonelor de leziuni polifocale extinse în regiunile temporale profunde și calcificatelor asociate, care nu sunt sensibile la medicația antiepileptică.

Pentru majoritatea pacienților crizele epileptice sunt controlate cu un singur preparat anticonvulsivant, iar la discontinuarea medicației antiepileptice - crizele epileptice nu recurează, demonstrând un prognostic favorabil în privința rezolvării epilepsiei.

Crizele epileptice recurente se dezvoltă la pacienții cu calcificate sau cu leziuni multiple.

Sub influența preparatelor s-au conturat 3 modele evolutive ale epilepsiei cisticercotice: favorabil ($32,1 \pm 8,8\%$), parțial favorabil ($57,1 \pm 9,4\%$) și nefavorabil ($10,7 \pm 5,8\%$), care au fost dependente de: durata terapiei (până la 5 ani/mai mult de 5 ani), utilizarea MAE în mono sau politerapie, întrebuintarea MAE în doze terapeutice mici, medii sau mari, cu sau fără ameliorarea traseului electroencefalografic și cu sau fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult.

În cercetarea propusă din 28 de pacienți ce au urmat medicația antiepileptică la 9 pacienți (32,1±8,8%) evoluția crizelor epileptice a fost apreciată ca având o evoluție bună sau favorabilă, deoarece pentru obținerea efectului scontat a fost necesar un termen de până la 5 ani, cu MAE în monoterapie, cu doze terapeutice mici și medii de preparate antiepileptice, cu ameliorarea traseului electroencefalografic cu dispariția grafoelementelor patologice și fără recurența crizelor epileptice pe parcurs a 5 ani și mai mult.

La 16 pacienți (57,1±9,4%) evoluția crizelor a fost apreciată ca o evoluție parțial favorabilă, cu o durată de tratament mai mult de 5 ani, cu MAE în doze terapeutice medii și mari între 15-17 mg/kg, cu o dinamică stabilă la EEG, fără ameliorarea modificărilor epileptiforme, cu o rată de recurență joasă, mai frecvent datorată non-compliancei din partea pacientului.

La 3 pacienți (10,7±5,8%) a fost apreciată o evoluție nefavorabilă a epilepsiei, apreciată printr-o durată a aplicării MAE mai mult de 5 ani, cu doze mari, mai mult de 17 mg/kg, de MAE în monoterapie, cu înrăutățirea în dinamică a EEG-ului, cu aprofundarea sau extinderea focarelor epileptogene. Evoluția nefavorabilă a crizelor epileptice/epilepsiei probabil este asociată cu polifocalizarea chisturilor, cu o predilecție în zonele temporale profunde, ce generează și agravează epileptogeneza și nu permit un răspuns adecvat la MAE.

Prin urmare, medicația antiepileptică trebuie să se bazeze pe câteva principii: selectarea corectă a MAE în dependență de semiologia crizelor, ajustarea individualizată a dozelor MAE, corijarea promptă a reacțiilor adverse apărute, durata utilizării MAE în conformitate cu evoluția bolii (recurența crizelor epileptice, dispariția sau micșorarea numărului de schimbări specifice neuroimagistice, ameliorarea modificărilor epileptiforme până la dispariția completă la EEG) și compliancea pacientului.

Riscul de evoluție nefavorabilă a epilepsiei cauzate de NCC este sporit cu 37,5% la pacienții ce nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201, față de pacienții la care se regăsește acest haplotip.

Fiecare schemă de tratament a fost indicată în concordanță cu acuzele prezentate, examenul subiectiv și obiectiv, rezultatele investigațiilor clinice și instrumentale efectuate, iar acești factori sunt propuși cu respectarea contextului medicinei moderne bazate pe abordarea individuală a fiecărui pacient, nu indicarea șablonată a unui tratament prestabilit, luându-se în considerație tabloul evolutiv al fiecărui caz în cadrul maladiei întregi și, separat, în cazul epilepsiei cauzate de neurocisticercoză (56,7 ± 6,4%).

CONCLUZIILE GENERALE

1. Neurocisticercoza este considerată drept zoonoză parazitară, ce implică mecanisme patogenice complexe în inițierea epilepsiei și menținerea epileptogenezei. Tabloul clinic al neurocisticercozei este heterogen, cu manifestări clinice polimorfe, în mare parte datorate variațiilor genetice ale haplotipurilor sistemului de histocompatibilitate HLA [4].
2. Particularitățile imagistice la pacienții cu neurocisticercoză sunt determinate de prezența modificărilor structurale specifice bolii, prin: aprecierea calcificatelor intracerebrale (91,7%) în ambele grupuri, diversitatea numărului calcinatelor - până la 5 în grupul II și mai mult de 5 – în I grup ($\chi^2=4,34$; $p < .05$), localizarea în regiunea fronto-temporală la I grup ($p=.00052$, χ -test=18,2) comparativ cu grupul II – în regiunea occipitală ($p=.00021$, χ -test=12,68), dimensiunile calcificatelor între 5-10 în ambele grupuri, iar mai mari de 10 mm - doar în I grup ($5,0 \pm 2,8\%$) [6].
3. Crizele epileptice în neurocisticercoză sunt polimorfe, iar variabilitatea și complexitatea acestora se datorează tabloului neuroimagic individualizat a pacientului. Factorii care indică afinitatea mecanismelor implicate în epileptogeneza neurocisticercozei și majorează riscul apariției crizelor epileptice sunt: numărul leziunilor intracerebrale, în special, prezența a 5 și mai multe calcinate (coeficientul $r_o = 0,64$), localizarea topografică a paraziților în regiunea fronto-temporală (coeficientul $r_o = 0,68$), confirmată prin cercetări neuroimagistice și neurofiziologice ($p=.041$), similar, dimensiunile calcinatelor de mărimile 5-10 mm, determină complexitatea crizelor epileptice.
4. În majoritatea cazurilor de neurocisticercoză ($64,7 \pm 8,2\%$) s-a constatat corelarea datelor clinice, electroencefalografice și neuroimagistice. A fost determinată o discordanță parțială ($20,6 \pm 6,9\%$) a datelor, care sugerează răspândirea crizei epileptice prin posibile conexiuni interneuronale afuncționale [6].
5. Haplotipurile HLA DQA1 0201 și 0601 apreciate la pacienții cu neurocisticercoză cu și fără epilepsie, au permis determinarea markerilor genetici sugestivi în depistarea persoanelor susceptibile de a dezvolta această boală. Haplotipul HLA DQ A1 0501, identificat numai în populația generală, indică prezența mecanismelor protectorii față de neurocisticercoză. Haplotipurile HLA DQB1 0501 și 0303 sunt prezente doar la pacienții cu neurocisticercoză, iar pacienții purtători ai acestor haplotipuri nu vor dezvolta pe parcurs crize epileptice [6].

6. Haplotipul HLA DQB1 0302, apreciat la pacienții cu neurocisticercoză și epilepsie, ar putea fi considerat un marker genetic, identificat la persoanele cu probabilitatea sporită de dezvoltare a epilepsiei în cadrul neurocisticercozei. Riscul de evoluție nefavorabilă a epilepsiei cauzată de neurocisticercoză este sporit cu 37,5% la pacienții ce nu prezintă haplotipul HLA DQ A1 0201, în comparație cu pacienții la care se regăsește acest haplotip. Cunoașterea mecanismelor imuno-genetice implicate în neurocisticercoză ar putea sugera identificarea și aprobarea unei anume strategii în selectarea tratamentului pentru pacienții cu neurocisticercoză, la fel și prevenirea complicațiilor cauzate de această boală.

RECOMANDĂRILE PRACTICE

Ținând cont de rezultatele obținute în cadrul cercetării noastre, precum și de cunoștințele acumulate vizavi de problema neurocisticercozei, ne permitem să formulăm următoarele recomandări.

La nivelul asistenței medicale primare se recomandă:

1. Monitorizarea situației igieno-epidemiologice în teritoriul deservit și colaborarea continuă cu specialiști de medicină veterinară în vederea soluționării problemelor apărute în caz de epidemii la porcine cauzate de cisticercoză, precum și pentru depistarea precoce a cărnii de porcine infestate de *Taenia solium* și efectuarea măsurilor de profilaxie primară.
2. Controlul pacienților care au imigrat sau au călătorit în zonele endemice, în special, în cazul prezentării simptomelor specifice neurocisticercozei, inclusiv crizelor epileptice sau acuzarea a cel puțin unuia din simptomele ce ar sugera o cisticercoză.

La nivelul asistenței sanitar-epidemiologice se recomandă:

1. Elaborarea și implimentarea mecanismelor de supraveghere a tuturor cazurilor noi de cisticercoză porcină sau umană și raportarea lor la nivelul autorităților naționale pentru facilitarea identificării și tratamentului purtătorilor de tenie și persoanelor ce sunt în contact cu ei.
2. Sporirea gradului de detectare a infecțiilor parazitare prin indicarea efectuării unui spectru larg de investigații serologice (la câteva infecții simultan), în cazul suspectării unei maladii parazitare, în special a cisticercozei, ținând cont de asocierea frecventă și de prezența infecțiilor oportuniste

La nivelul asistenței neurologice specializate:

1. Recunoașterea manifestărilor clinice specifice neurocisticercozei și corelarea lor cu examenul neuroimagic și serologic pentru îmbunătățirea identificării formelor evolutive caracteristice regiunilor non-endemice și abordărilor individualizate de diagnostic și management, în special, aprecierea rolului terapiei antiinflamatorii, noi viziuni asupra beneficiului rezolvării leziunilor intraparenchimatose și recunoașterea neurocisticercozei calcificate ca sursă continuă de crize epileptice
2. Conlucrarea cu medicii de familie, medicii infecționiști în vederea depistării precoce a surselor de cisticercoză (porcină, umană) și coordonarea unităților multidisciplinare de tratament al formelor cerebrale ale maladii

BIBLIOGRAFIE

1. Aleinikov N., Zaporozhan L. Prevalența neurocisticercozei depistate CT la pacienții cu epilepsie în Republica Moldova. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: Zilele Universității, Chișinău, 2001, 225-227
2. Aleinikov N. Rolul sistemului HLA în epilepsiile secundare. In: First EUREPA Teaching Course and Vth National Conference in Epileptology: Lectures and Printed Materials. Chișinău, 2003, 100-102
3. Groppa St., Aleinikov N. Neurocisticercoza și epilepsia. Curierul Medical, 1999, 4-6:40
4. Groppa St., Aleinikov N., Stancu M. Neurocisticercoza și epilepsia. Recomandări metodice. Chișinău, 2000, 26 p.
5. Gorincioi N. Epilepsia și infecțiile helmintice. Archives of the Balkan Medical Union, Chișinău, 2011, 46(4):90-92
6. Gorincioi N., Groppa St. Polimorfismul clinic și aspecte molecular-genetice ale epilepsiei datorate neurocisticercozei. Archives of the Balkan Medical Union, Chișinău, 2015, 50(2/1):201-206
7. Groppa St., Gorincioi N. Epilepsia cauzată de neurocisticercoză – particularități clinice și management. Materialele Simpozionului Iași-Chișinău. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei: Științe medicale, 2011, 1:62-64
8. Groppa St., Gorincioi N. Epileptogeneza procesului cauzat de neurocisticercoză – noi concepții și abordări. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei: Științe medicale. 2015, 2(47):107-110
9. Дранник Г.Н, Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. Киев, ”Здоровья”, 1990, p. 18-25
10. Салганик Е. Цистицеркоз головного мозга, Кишинев, 1967, 171 p.
11. Abba K., Ramaratnam S., Ranganathan L.N. Anthelmintics for people with neurocysticercosis. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1): 1-48
12. Agapejev S. Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach. Arq. Neuro-Psiquiatr, 2003, 61(3B):822-828
13. Agarwal A. et al. Epilepsy with focal cerebral calcification: Role of magnetization transfer MR imaging. Neurol India, 2004, 52(2):197-199
14. Alexander A.M. et al. Long-term clinical evaluation of asymptomatic subjects positive for circulating Taenia solium antigens. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2010, 104:809–810

15. Alves C. et al. Immunogenetics and infectious diseases: special reference to the mayor histocompatibility complex. *Braz J Infect Dis*, 2006, 10 (2):122-131
16. Avode D.G. et al. Epilepsy, cysticercosis and neurocysticercosis in Benin. *European Neurology*, 1998, 39:60-61
17. Baird R.A. et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013, 80(15):1424-1429
18. Beghi E. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, 51(4):671–675
19. Berg A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4):676-685
20. Bhalla D. et al. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11 (6): 861–76
21. Bhattacharjee S., Biswas P., Mondal T. Clinical profile and follow-up of 51 pediatric neurocysticercosis cases: A study from Eastern India. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16(4):549-555
22. Blocher J. et al. A Cross-Sectional Study of People with Epilepsy and Neurocysticercosis in Tanzania: Clinical Characteristics and Diagnostic Approaches. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(6): e1185
23. Bruno E. et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(10):e2480
24. Bugawan T.L, Erlich H.A. Rapid typing of HLA-DQB1 DNA polymorphism using nonradioactive oligonucleotide probes and amplified DNA. *Immunogenetics*, 1991, 33(3):163-170
25. Bustos J.A. García H.H, Del Brutto O.H. Antiepileptic drug therapy and recommendations for withdrawal in patients with seizures and epilepsy due to neurocysticercosis. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(9):1079-1085
26. Canas N.M. Calado S.L. and Vale J. Treatment of Racemose Neurocysticercosis of the Spine. *Revista de Neurología*, 2005, 40:544-547
27. Carabin H. et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(5):1-13
28. Cárdenas G. et al. Neurocysticercosis: the effectiveness of the cysticidal treatment could be influenced by the host immunity. *Med Microbiol Immunol*, 2014, 203:373–381

29. Carpio A., Escobar A., Hauser W.A. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 1998, 39:1025-1040.
30. Carpio A., Romo M.L. Multifactorial basis of epilepsy in patients with neurocysticercosis. *Epilepsia*, 2015, 56:973–974
31. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(12):751-62.
32. Carpio A. et al. New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. *Annals of Neurology*, 2016, 80(3):434-442
33. Carpio A. et al. The effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:1050–1055
34. Carpio A., Hauser W.A. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology*, 2002, 11:1730-1734
35. Carpio A.A., Romo M.L. Neurocysticercosis. *Neurol Clin.*, 2011, 2(4):121–126
36. Carpio A., Romo M.L. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2014, 72(5):383-390
37. Carpio A. Electroencephalography and Neurocysticercosis. *Science*, 2001, 21:511–526
38. Carpio A., Fleury A., Hauser W.A. Neurocysticercosis: Five new things. *Neurol Clin Pract*, 2013, 3(2):118–125
39. Carrington M. et al. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*, 1999, 283:1748-1752
40. Chayasirisobhon S. et al. Correlation of electroencephalography and the active and inactive forms of neurocysticercosis. *Clin Electroencephalogr*, 1999, 30(1):9-11
41. Cheng J.H. et al. Neurocysticercosis: diagnostic dilemma. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(6):616-8.
42. Ciampi de Andrade D. et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. *Neurology*, 2010, 74:1288–1295
43. Commission on Epidemiology, Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34:592–596
44. Coyle C.M. et al. Neurocysticercosis: Neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6:e1500
45. Coyle C.M. Neurocysticercosis: an update. *Curr Infect Dis Rep*, 2014, 16(11):437
46. Crowther I.R. ELISA theory and practice. *Methods in Molecular Biology*, 1995, 42:1-34
47. Das Chagas M. et al. Clinical aspects of neurocysticercosis at semi-desert region of Brazilian northeast. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 2003, 61(2B):398-402

48. Das K. et al. Role of antiparasitic therapy for seizures and resolution of lesions in neurocysticercosis patients: an 8 year randomised study. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(12):1172-1177
49. De Souza A. et al. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging, *Epilepsia*, 2011, 52(10):1918-1927
50. Deckers N., Dorny P. Immunodiagnosis of *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis. *Trends Parasitol*, 2010, 26(3):137–144.
51. Del Brutto A.H. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology*, 1994, 44:1706-9
52. Del Brutto O. H. Epilepsy due to neurocysticercosis. Analysis of 203 patients. *Neurology*, 1992, 42(2):389-392
53. Del Brutto O. H. et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*, 2001, 57:177-183
54. Del Brutto O. H. Neurocysticercosis in Western Europe: a re-emerging disease? *Acta Neurologica Belgica*, 2012, 112(4):335-343
55. Del Brutto O., Sotelo J., Roman G.C. *Neurocysticercosis: a clinical handbook*. Lisse, Netherlands, Swetz & Zeitlinger publishers, 1998, 216 p.
56. Del Brutto O.H. Stroke and vasculitis in patients with cysticercosis, in *Uncommon Causes of Stroke*. In: Caplan L. R., Ed., Cambridge University Press, New York, NY, USA, 2008, 53–58
57. Del Brutto O.H. et al. Single-day praziquantel versus 1-week albendazole for neurocysticercosis. *Neurology*, 1999, 52(5):1079-1081
58. Del Brutto O.H. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. *Pathogens and Global Health*, 2012, 106 (5):299-304
59. Del Brutto O.H. et al. Genetic Pattern of the HLA System: HLA A, B, C, DR, and DQ Antigens in Mexican Patients with Parenchymal Brain Cysticercosis. *Human Biology*, 1991, 63(1): 85-93
60. Del Brutto O.H. Neurocysticercosis. *Neurohospitalist*, 2014, 4(4): 205–212
61. Del Brutto O.H. Neurocysticercosis: a review. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012:1-8
62. Del Brutto O.H. et al. Neurocysticercosis Among Patients With Cerebral Gliomas. *Arch Neurol*, 1997, 54(9):1125-1128
63. Del Brutto O.H. et al. Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med*, 2006, 145(1):43-51

64. Del Brutto O.H. et al. Congruence of the topography of intracranial calcifications and epileptic foci. *Arq Neuropsiquiatr*, 1994, 52:289-294
65. Del Brutto O.H. et al. Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *J Neurol Sci*, 1996, 142(1-2):1-6
66. Del Brutto O.H. et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci*, 2017, 372:202-210.
67. Del Brutto O.H. Neurocysticercosis. *Semin Neurol*, 2005, 25:243–251
68. Del Brutto O.H. The neglected strokes-cerebrovascular complications of neglected tropical diseases. *Int J Stroke*, 2015, 10(2):14-15
69. Del Brutto O.H. Cerebrovascular complications. *Ep Int Jou*, 2011, 11:41-52
70. Del Brutto V.J. et al. Single parenchymal brain cysticercus: relationship between age of patients and evolutive stage of parasites. *Neurological Research*, 2012, 10:967-970
71. Diaz J.F. et al. Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru (CWG). *Am J Trop Med Hyg*, 1992, 46(5):610-615
72. Dimitrov L.I. Pseudo-colored visualization of EEG activities on the human cortex using MRI-based volume rendering and Delaunay interpolation. *Proceedings of the SPIE*, 1995, 2431:460-469
73. Dorny P. et al. Immunodiagnostic tools for human and porcine cysticercosis. *Acta Trop*, 2003, 87(1):79-86.
74. Dumas M. et al. Cysticercosis and neurocysticercosis in Togo. *Presse Med*, 1991, 20(4):179-180
75. Erlich H. Epilepsy. *J Arq Psiquiatr*, 2011, 2(1):83-89
76. Erlich H. et al. HLA-DR, DQ and DP typing using PCR amplification and immobilized probes. *Eur J Immunogenet*, 1991, 18(1-2):33-55
77. Escobar A., Nieto D. Cysticercosis. In: Minkler J, ed. *The Pathology of the Nervous System*. New York: McGraw-Hill, 1972:2507–2515
78. Fabiani S., Bruschi F. Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. *Acta Trop*, 2013, 128(1):18-26
79. FAO and WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. *Multicriteria-Based Ranking for Risk Management of Food-Born Parasites, Microbiological Risk Assessment Series*, 2014(23), 322 p.

80. Ferreira L.S. et al. Number and viability of parasite influence seizure frequency in children with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002, 60(4):909-911
81. Fischbach F. Immunodiagnostic studies. In: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 2009, 607-610
82. Fleury A. et al. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2010, 104:243-250
83. Fleury A. et al. Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(1):123-133
84. Fleury A. et al. An Epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006, 100: 551–558
85. Fleury A. et al Neurocysticercosis, a Persisting Health Problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8): e805
86. Fleury A. et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology*, 2003, 22:139-145
87. Flisser A. State of the art of *Taenia solium* as compared to *Taenia asiatica*. *Korean J Parasitol*, 2013, 51(1):43-49.
88. Fogang Y.F. et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med*, 2015, 8:333–344
89. Folstein M.F, Folstein S.E, McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-98
90. Forlenza O.V et al. Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62:612-616
91. Garcia H.H, Del Brutto O.H. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*, 2003, 87:71–78
92. Garcia H.H. et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*, 2014, 55(9):1452–1459
93. García H.H. et al. Current Consensus Guidelines for Treatment of Neurocysticercosis. *Clin. Microbiol. Rev*, 2002, 15(4):747-756
94. Garcia H. et al. Cysticercosis. In: Guerrant R, Walker D, Weller P, editors. *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011, 815–823

95. Garcia H.H. et al. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12):1202-1215
96. Garcia H.H. et al. Pharmacokinetics of combined treatment with praziquantel and albendazole in neurocysticercosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(1):77–84
97. Garg R.K. Medical management of neurocysticercosis. *Neurol India*, 2001, 49(4):329-337
98. Garg R.K. Treatment of neurocysticercosis: is it beneficial? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2008, 6(4):435-440
99. Gekeler F. et al. Sensitivity and specificity of ELISA and immunoblot for diagnosing neurocysticercosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21(3):227-229
100. Goel D. et al. Natural history of solitary cerebral cysticercosis cases after albendazole therapy: a longitudinal follow-up study from India. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121:204–208
101. Groppa St., Aleinikov N. Genetic pattern of HLA system in the Moldavian patients with neurocysticercosis and epilepsy. *European Journal of Neurology*, Abstracts of 7th Congress of EFNS, 30 August-2 September, 2003, 10(S1): 69.
102. Gupta M. et al. Randomized prospective study of outcome of short term antiepileptic treatment in small single enhancing CT lesion in brain. *Neurology India*, 2002, 2:145-147
103. Gupta R.K. et al. T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR evaluation of different stages of neurocysticercosis and its relationship with serum MMP-9 expression. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(5):997-1003
104. Gupta R.K. et al. Understanding epileptogenesis in calcified neurocysticercosis with perfusion MRI. *Neurology*, 2012, 78:618–625
105. Hill A.V. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16:593-561
106. Huk W.J, Gademann G.F., Friedmann G. *MRI of Central Nervous System Diseases*, 1990, 365-367
107. Jain S. et al. Family studies and human leukocyte antigen class II typing in Indian probands with seizures in association with single small enhancing computed tomography lesions. *Epilepsia*, 1999, 40:232–238
108. Jain S. et al. Human leukocyte antigen studies in Indian probands with seizures associated with single small enhancing computed tomography lesions and seizure types in their family members. *J Epilepsy*, 1997, 10:55–61
109. Kanobana K. et al. High prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in a village community of Bas-Congo, Democratic Republic of Congo. *Int J Parasitol*, 2011, 41:1015–1018

110. Kaushal S. et al. Safety and efficacy of clobazam versus phenytoin-sodium in the antiepileptic drug treatment of solitary cysticercus granulomas. *Neurol India*, 2006, 54:157–160
111. Kelvin E.A. et al. for the Ecuadorian Neurocysticercosis Group. The association of host age and gender with inflammation around neurocysticercosis cysts. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009, 103:487–499.
112. Kishore D., Misra S. Short course of oral prednisolone on disappearance of lesion and seizure recurrence in patients of solitary cysticercal granuloma with single small enhancing CT lesion: an open label randomized prospective study. *J Assoc Physicians India*, 2007, 55: 419–424
113. Klein J., Sato A. The HLA System: Second of Two Parts. *N Engl J Med*, 2000, 343(11):782-786
114. Lachuriya G. et al. Toll-like receptor-4 polymorphisms and serum matrix metalloproteinase-9 in newly diagnosed patients with calcified neurocysticercosis and seizures. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e3288.
115. Lanchote V.L. et al. Pharmacokinetic interaction between albendazole sulfoxide enantiomers and antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Ther Drug Monit*, 2002, 24:338–345
116. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. Commissioned by the World Health Organization, 2015.05:1-62
117. Leite J.P. et al. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2000, 55: 1485-1491
118. Liho R.S. Jr., Faleiros A.C. Anatomopathological aspects of neurocysticercosis in autopsied patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65:87-91
119. Lopez-Gomez M. et al. Optimization of the single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *Neurology*, 2001, 57:1929-1930
120. Lustigman S. et al. A research agenda for helminth diseases of humans: The problem of helminthiasis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6:e1582
121. MacDonald A.S. et al. Immunology of parasitic helminth infections. *Infect Immunol*, 2002, 70:427-433
122. Mack D.G. et al. HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *Int J Parasitol*, 1999, 29:1351-1358
123. Madiubba S. et al. Changing trends in ocular cysticercosis over two decades: an analysis of 118 surgically excised cysts. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2007, 25: 214–219

124. Mall R.K. et al. Short course of prednisolone in Indian patients with solitary cysticercus granuloma and new-onset seizures. *Epilepsia*, 2003, 44: 1397–1401
125. Maravilla P. et al. Genetic polymorphism in *Taenia solium* cysticerci recovered from experimental infections in pigs. *Infect Genet Evol*, 2008, 8:213–6
126. Margono S.S. Taeniasis/cysticercosis in Papua (Irian Jaya), Indonesia. *Parasitol Int*, 2006, 55 (S):143-8.
127. Más-Sesé G. A descriptive study of neurocysticercosis in a tertiary care hospital. *Rev Neurol*, 2008, 46(4):194-6
128. Matthaiou D.K. et al. Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 12, 2(3):e194
129. Mendes E.C, et al. Human neurocysticercosis in Baixada Fluminense, Rio de Janeiro State, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005, 63(4):1058-62
130. Mewara A. et al. Neurocysticercosis: a disease of neglect. *Trop Parasitol*, 2013, 3(2):106-113
131. Montano S.M. et al. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology*, 2005, 65:229-233
132. Monteiro L. et al. Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: a long-term follow-up of 143 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1995, 92(1):33–40
133. Moyano L.M et al. Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(2):e2692
134. Moyano L.M. et al. High Prevalence of Asymptomatic Neurocysticercosis in an Endemic Rural Community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(12):e0005130
135. Nash T.E. Neurocysticercosis: A natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia*, 2015, 56(2):177–183
136. Nash T.E. et al. Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology*, 2006, 67(7): 1120–1127
137. Nash T.E., Garcia H.H. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol*. 2011, 7(10): 584–594
138. Nash T.E. et al. Calcified neurocysticercus, perilesional edema, and histologic inflammation. *Am J Trop Med Hyg*. 2014, 90(2):318–21
139. Ndimubanzi P.C. et al. A systematic review of the frequency of neurocyticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(11):1-17

140. Ndimubanzi P.C. et al. Neurocysticercosis in rural population. *EppJou Trop*, 2009, 67:96-102
141. Ngugi A.K. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51: 883–890
142. Nsengiyumva G. et al. Cysticercosis as a Major Risk Factor for Epilepsy in Burundi, East Africa. *Epilepsia*, 2003, 44(7):950–955
143. O’Neal S.E, Flecker R.H. Hospitalization frequency and charges for neurocysticercosis, United States, 2003–2012. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6):969–976
144. Padma V. et al. Hereditary factors in NCC with emphasis on single, small, enhancing CT lesions. From the book Singh G. *Taenia Solium Cysticercosis: from basic to clinical science*/edited by Singh G. and Prabhakar S. 2002, 57-63
145. Pangman V.C. et al. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for clinical practice. *Appl Nurs Res*, 2000, 13(4):209-213
146. Preux P-M, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology*, 2005, 4:21–31
147. Proano-Narvaez J.V et al. Laboratory Diagnosis of Human NCC: double-blind comparison of ELISA and EITB. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(6):2115-2118
148. Rajshekhar V. et al. Active epilepsy as an index of burden of NCC in Vellore district, India. *Neurology*, 2006, 67:2135-2139
149. Rajshekhar V. Neurocysticercosis: Diagnostic problems and current therapeutic strategies. *Indian J Med Res*, 2016, 144(3):319-326.
150. Rashmi M. Nagaraju and Bhimarao. High Resolution Ultrasound in Disseminated Soft Tissue, Muscular and Glandular Cysticercosis. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(12): TJ01–TJ02
151. Rathore C. et al. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology? *Epilepsia*, 2012, 53(4):60-62
152. Reips U., Funke F. "Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator". *Behavior Research Methods*, 2008, 40: 699–704
153. Robinson J. et al. IMGT/HLA database - a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Research*, 2001, 29:210-213
154. Robinson P et al. Granuloma cytokines in murine cysticercosis. *Infect Immunol*, 1997, 65:2925-2931

155. Rodrigues V. Jr. et al. Interleukin-5 and interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33(9):1059-63
156. Rodriguez S. et al. Detection of *Taenia solium* antigens and anti-*T. solium* antibodies in paired serum and cerebrospinal fluid samples from patients with intraparenchymal or extraparenchymal neurocysticercosis. *J Infect Dis*, 2009, 199:1345–52
157. Roman G. et al. A proposal to declare NCC an international reportable disease. *Bulletin of the World Health Organisation*, 2000, 78(3): 399-406
158. Sacchidanand S. et al. Disseminated cutaneous cysticercosis and neurocysticercosis: A rare occurrence. *Indian Dermatol Online J*, 2012, 3(2): 135–137.
159. Sako Y. et al. Comparative Study of Paired Serum and Cerebrospinal Fluid Samples from Neurocysticercosis Patients for the Detection of Specific Antibody to *Taenia solium* Immunodiagnostic Antigen. *Trop Med Health*, 2015, 43(3):171-176
160. Sander J.W, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108:16-22
161. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16:165-170
162. Savioli L.S, Daumerie D. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. *World Health Organisation*, 2010.1: 97-103
163. Schantz P.M. et al. Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. *Clin Infect Dis*, 1994, 18:879–885
164. Shandera W.X, Kass J.S. Neurocysticercosis: current knowledge and advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2006, 6:453–459
165. Sikasunge C.S. et al. Prevalence of *Taenia solium* porcine cysticercosis in the Eastern, Southern and Western provinces of Zambia. *Vet J*, 2008, 176: 240–244
166. Singh G, Burneo J.G. and Sander J. W. From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis. *Epilepsia*, 2013, 54(5):783–792
167. Singh G, et al. Neurocysticercosis specific treatment. *J N Inn*, 2011, 3(8):34-39
168. Singh G. et al. Cutaneous reactions in patients with solitary cysticercus granuloma on phenytoin sodium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:331–333
169. Singh G. et al. A diagnostic and therapeutic scheme for a solitary cysticercus granuloma. *Neurology*, 2010, 75(24):2236–2245

170. Singh G. et al. Focal cortical-subcortical calcifications (FCSCs) and epilepsy in the Indian subcontinent. *Epilepsia*, 2000, 41:718–726
171. Singh G. and Prabhakar S. The association between central nervous system (CNS) infections and epilepsy: Epidemiological approaches and microbiological and epileptological perspectives. *Epilepsia*, 2008, 49(6):2-7
172. Singhi P, Singhi S. Neurocysticercosis in children. *Indian J Pediatr*, 2009, 76(5):537-545
173. Singhi P. Neurocysticercosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4(2): 67–81
174. Singla M. et al. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. *Epileptic Disorders*, 2007, 9(3):292-299
175. Sotelo J, Del Brutto O.H. Review of neurocysticercosis. *Neurosurg Focus*, 2002, 12(6):e1
176. Sotelo J., Diaz-Olavarrieta C. Neurocysticercosis: changes after 25 years of medical therapy. *Archives of Medical Research*, 2010, 41(1): 62–63
177. Takayanagui O.M., Odashima N.S. Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int*, 2006, 55:111–115
178. Takayanagui O.M. Therapy for neurocysticercosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2004, 4(1):129-139
179. Thussu A. et al. Acute symptomatic seizures due to single CT lesions: how long to treat with antiepileptic drugs? *Neurol India*, 2002, 50:141–144
180. Townes J.M. et al. Neurocysticercosis in Oregon, 1995-2000. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10:508-510
181. Tsang V, Brand J.A, Boyer A.E. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*) *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 159:50–59
182. Varma A. and Gaur K.J.B.S., The clinical spectrum of neurocysticercosis in the Uttaranchal region. *Journal of Association of Physicians of India*, 2002, 50(11):1398–1400
183. Venkat B. et al. A comprehensive review of imaging findings in human cysticercosis. *Jpn J Radiol*, 2016, 34(4):241-57
184. Verma A, Misra S. Outcome of short-term antiepileptic treatment in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113:174–177
185. Verma A. et al. Risk of seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal, an Indian study. *Neurology Asia*, 2006, 11:19 – 23
186. Verma A. et al. Association of MMP-2 and MMP-9 with clinical outcome of neurocysticercosis. *Parasitology*, 2011, 138:1423–28

187. Vilhena M, Santos M, Torgal J. Seroprevalence of human cysticercosis in Maputo, Mozambique. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61: 59–62
188. Wagner R.G., Newton C.R. Do helminths cause epilepsy? *Parasite Immunol*, 2009, 31: 687–705
189. Webb C.M., White A.C Jr. Update on the diagnosis of neurocysticercosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2016, 18(12):44
190. Wehnert M. et al. Modified treatment of DNA preparation for cultured amniotic fluid cells and chorionic tissue. *Z Med Lab Diagn*, 1988, 29(2):126-127
191. White A.C Jr. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis*, 1997, 24:101–113
192. Wilson M. et al. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis*, 1991, 164:1007–1009
193. Winkler A.S. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pathog Glob Health*. 2012, 106(5): 261–274
194. Winkler A.S, Willingham A.L, Sikasunge C.S, Schmutzhard E. Epilepsy and neurocysticercosis in sub-Saharan Africa. *Wien Klin Wochenschr*, 2009, 121(3): 3–12
195. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, 2010, 97-102
196. World Health Organisation. Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis. Editor: K.D. Murrell. Paris, 2005, 139 p.
197. World Health Organization. Control of neurocysticercosis. 55 World Health Assembly, A55/23 (13.18), 2002, 11
198. World Health Organization. Assembling a framework for intensified control of taeniasis and neurocysticercosis caused by *Taenia solium*. Report of an informal consultation. Geneva: WHO Headquarters; 2014, July 17-18, 39 p.
199. Zea-Vera A. et al. for the Cysticercosis Working Group in Peru. Parasite antigen in serum predicts the presence of viable brain parasites in patients with apparently calcified cysticercosis only. *Clin Infectious Diseases*, 2013, 57(7):154-159
200. Zhao J.L. Imaging spectrum of neurocysticercosis. *Radiology of Infectious Diseases*, 2015, 1: 94-102

ANEXELE

Anexa 1. Examenul neurologic al pacienților cu neurocisticercoză

Grupurile Parametrii clinici	I grup n=34		II grup n=26	
	(abs.)	% ± E.st.	(abs.)	% ± E.st.
Scăderea moderată a acuității vizuale	3	8,8	3	11,5
Scăderea fotoreacției pupilare	6	17,6	5	19,2
Convergența atenuată				
scăderea bilaterală a convergenței	26	76,5	19	73,1
scăderea convergenței la ochiul drept	2	5,9	2	7,7
scăderea convergenței la ochiul stâng	2	5,9	0	
abolirea convergenței bilaterală	0		1	3,8
Motilitatea limitată a globilor oculari				
bilateral	4	11,8	5	19,2
limitat spre dreapta	1	2,9	0	
limitat spre stânga	1	2,9	1	3,8
Diplopie	6	6,5	0	
Strabism				
divergent	1	2,9	2	7,7
convergent	1	2,9	0	
Nistagm	27	55,1	22	44,9

Anexa 2. Simptomele însoțitoare ale cefaleei

Grupurile Simptomele Însoțitoare	I grup n=34	%	II grup n=26	%
Vertij	10	17,5	16	28,1
Anxietate	10	17,5	8	14,1
Modificări vizuale	9	15,8	6	10,5
Greață	9	15,8	4	7,0
Modificări vegetative	6	10,5	8	14,0
Vomă	6	10,5	2	3,5
Slăbiciune generală	5	8,8	9	15,8
Modificări auditive	4	7,0	2	3,5
Hiperestezie	1	1,8	1	1,8
Febră	1	1,8	0	0
Durere în gât	0	0	1	1,8

Anexa 3. Dereglările psihice la pacienții cu neurocisticercoză

Loturile Mod- ificările	Lot 1(I) n=34	%	Lot 1(II) n=26	%	Lot 2 n=60	%
Depresie	2	5,9	6	23,1	6	27,3
Anxietate	6	17,6	4	15,4	8	36,4
Modificări de dispoziție	0	0	4	15,4	5	22,7
Tulburări de personalitate	2	5,9	0	0	0	0
Fobie	3	8,8	1	3,8	0	0
Combinări	10	29,4	11	42,3	3	13,6

Anexa 4. Scala Hamilton de evaluare a depresiei în I grup (17 pacienți)

Nr.	Tipul dereglărilor	Punctajul pacienților depistați cu depresie																
		1	2	3	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	2
1.	Stare depresivă	1	2	3	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	2
2.	Sentimente de vinovăție	1	1	1	2	1	1	2	2	0	1	1	1	0	1	1	1	1
3.	Ideea de "sui-cid"	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
4.	Insomnie (seara devreme)	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	2
5.	Insomnie (mijlocul nopții)	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
6.	Insomnie (de dimineață)	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
7.	Muncă și activități	0	2	3	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2
8.	Retardare	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
9.	Agitație	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
10.	Anxietate la nivel psihic	1	2	4	1	0	1	3	1	0	1	2	1	1	3	1	2	3
11.	Anxietate la nivel somatic	1	1	3	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	3	1	2	2
12.	Simptome somatice: gastro-intestinale	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13.	Simptome somatice: generale	1	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
14.	Simptome genitale	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
15.	Ipohondrie	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1
16.	Pierderea greutateii	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
17.	Autoanaliza	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	TOTAL	8	18	30	19	8	8	19	20	8	9	18	8	8	16	8	19	22

Anexa 5. Scala Hamilton de evaluare a depresiei în al II grup (14 pacienți)

Nr.	Tipul dereglărilor	Punctajul pacienților cu depresie													
		1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	3
1.	Stare depresivă	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	3
2.	Sentimente de vinovăție	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1
3.	Ideea de "suicid"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
4.	Insomnie (seara devreme)	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2
5.	Insomnie (mijlocul nopții)	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
6.	Insomnie (de dimineață)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
7.	Muncă și activități	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	2	1
8.	Retardare	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1
9.	Agitație	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1
10.	Anxietate la nivel psihic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11.	Anxietate la nivel somatic	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	2	3
12.	Simptome somatice: gastro-intestinale	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
13.	Simptome somatice: generale	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2
14.	Simptome genitale	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
15.	Iphondrie	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2
16.	Pierderea greutateii	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
17.	Autoanaliza	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	2
	TOTAL	8	10	9	12	8	11	11	12	8	12	9	8	19	25

Anexa 6. Scala Hamilton de evaluare a anxietății în I grup (16 pacienți)

Nr.	Tipul dereglărilor	Punctajul pacienților depistați cu anxietate															
		1	2	3	1	1	2	2	2	3	1	1	1	2	2	1	3
1.	Anxietate	1	2	3	1	1	2	2	2	3	1	1	1	2	2	1	3
2.	Tensiune	1	2	3	1	1	2	2	2	3	1	1	1	2	2	1	3
3.	Frică	1	1	3	1	1	0	0	1	3	0	0	1	1	2	1	3
4.	Insomnii	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2
5.	Dificultăți de concentrare, tulburări de memorie	1	0	2	1	0	0	1	1	2	0	1	0	1	1	0	2
6.	Dispoziție depresivă	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1
7.	Simptome generale musculare	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1
8.	Simptome generale senzoriale	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
9.	Simptome cardiovasculare	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2
10.	Simptome respiratorii	1	1	2	1	0	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1	2
11.	Simptome gastrointestinale	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	2
12.	Simptome genitourinare	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1
13.	Simptome ale sistemului nervos autonom	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1
14.	Comportamentul în timpul interviului	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	2
	TOTAL	12	11	27	11	8	12	13	16	27	7	9	10	13	21	11	26

Anexa 7. Scala Hamilton de evaluare a anxietății în grupul II (11 pacienți)

Nr.	Tipul dereglărilor	Punctajul pacienților depistați cu anxietate										
		1	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1
1.	Anxietate	1	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1
2.	Tensiune	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1
3.	Frică	1	1	0	1	3	0	0	1	1	0	0
4.	Insomnii	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1
5.	Dificultăți de concentrare, tulburări de memorie	1	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1
6.	Dispoziție depresivă	1	2	1	2	2	1	1	2	1	1	1
7.	Simptome generale musculare	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
8.	Simptome generale senzoriale	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
9.	Simptome cardiovasculare	1	1	0	1	2	0	1	1	1	1	1
10.	Simptome respiratorii	1	1	1	1	2	1	0	1	1	0	1
11.	Simptome gastrointestinale	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1
12.	Simptome genitourinare	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
13.	Simptome ale sistemului nervos autonom	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0
14.	Comportamentul în timpul interviului	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	1
TOTAL		10	15	6	13	24	6	9	18	10	6	9

Anexa 8. Modificările vizuale la pacienții cu neurocisticercoză

Grupurile Modificările	I grup n=34	%	II grup n=26	%
Ceață	19	55,9	14	53,8
Macropsii	13	38,2	13	50
Micropsii	13	38,2	13	50
Fotofobie	4	11,8	3	11,5
Diplopie	6	17,6	0	0
Hiperlacrimație	1	2,9	2	7,7

Anexa 9. Modificările vegetative la pacienții cu neurocisticercoză

Loturile Modificările	Lot 1(I) n=34	%	Lot 1(II) n=26	%	Lot 2 n=60	%
Palpitații	16	47,1	9	15	10	43,5
Dispnee	12	35,3	9	15	3	13,0
Hiperemie	4	11,8	3	5	0	0
Paliditate	1	2,9	0	0	0	0
Bufee de căldură	7	15,2	8	13,3	6	26,1
Bufee de frig	1	2,9	0	0	0	0
Tremor	4	11,8	3	5	4	17,3

Anexa 10. Evaluarea neuroinfecțiilor prin examenul serologic ELISA

Infecțiile Grupurile	Grupul I n=34		Grupul II n=26		X ²	P
	Norma	Patologie	Norma	Patologie		
T. soleum (norma <0,350)	9	2	9	3	0,03	p>0,05
T. gondi (norma <0,350)	4	3	8	4	0,07	p>0,05
T. canis (norma <0,310)	5	2	5	-	6,12	p<0,05
E.granulosis (norma <0,350)	4	1	-	-	-	-

Anexa 11. Spectrul imunoglobulinelor Ig la pacienții cu NCC

Grupurile Ig	I n=34		II n=26		X ²	P
	Norma	Patologie	Norma	Patologie		
Ig A norma 70-400	3	0	1	0	0,03	p>0,05
Ig M norma 40-230	3	0	1	0	0,03	p>0,05
Ig G norma 700-1600	3	0	2	0		p>0,05
Ig E norma 0-150	4	1	3	3		p>0,05

Anexa 12. Hemoleucograma pacienților cu NCC

Cifrele Parametrii	Media		Minimum		Maximum		Prob	
	I grup	II grup	I grup	II grup	I grup	II grup	I grup	II grup
Hemoglobina	131	128	113	103	153	158	0,28	0,27
Eritrocitele	4,20	4,13	3,5	3,4	4,8	5,0	0,44	0,45
Leucocitele	5,90	6,19	4,0	4,3	8,7	9,7	0,44	0,43
Eozinofile	3,88	4,09	0	0	11,0	17,0	0,80	0,78
Limfocite	26,1	30,0	11	12	45	51	0,11	0,10
Monocite	9,47	13,0	2,0	1,0	20,0	22,0	0,02	0,02
VSH	11,8	15,1	3,0	4,0	23,0	23,0	0,03	0,03

Anexa 13. Parametrii biochimici la pacienții cu NCC

Cifrele Grupurile Parametrii	Media		Minimum		Maximum		Prob	
	I grup	II grup	I grup	II grup	I grup	II grup	I grup	II grup
Proteina generală	75,3	72,5	62,3	66,0	90,0	86,0	0,13	0,15
Bilirubina totală	15,4	13,5	4,0	6,6	28,0	20,0	0,20	0,23
ALAT	1,6	0,4	0,1	0,1	38,0	2,2	0,30	0,39
ASAT	1,3	0,3	0,1	0,1	32,0	0,8	0,31	0,41
Ureea	6,3	5,9	4,2	4,0	10,1	8,9	0,57	0,57
Glucoza	4,9	4,0	3,0	2,9	7,0	6,2	0,97	0,97
Colesterol	5,1	5,3	3,4	3,8	6,7	6,9	0,79	0,79
β-lipoproteide	49,9	49,8	5,8	30,0	82,0	77,0	0,98	0,98
Proba cu timol	2,9	1,6	1,2	0,8	6,8	2,4	0,33	0,24

Anexa 14. Studiul molecular-genetic al haplotipurilor HLA DQ A1

Haplotipuri HLA DQ A1 \ Loturile	Lotul 1, grupul I n=34	Lotul 1, grupul II n=26	Lotul 1 (I+II) n=60	Lotul 2 n=60
0101/0102	19	10	29	30
0103	5	6	11	5
0201	10	5	15	6
0301	10	7	17	9
0401	3	4	7	6
0501	10	11	21	39
0601	5	1	6	0

Anexa 15. Haplotipurile HLA DQ A1 determinate în ambele loturi

Combinări de alele HLA	Lotul 1 Grupul I	Lotul 1 Grupul II	Lotul 2
0101/0102 /0101/0102	4	1	4
0101/0102 /0501	7	6	19
0101/0102 /0201	6	1	2
0103/0301	3	0	0
0103/0401	2	2	1
0201/0301	1	3	1
0201/0501	0	0	3
0301/0501	3	1	1
0301/0301	1	2	6
0501/0501	0	3	13
Alte combinații	7	7	10
Total	34	26	60

Anexa 16. Compararea haplotipurilor HLA DQA1 la pacienții din grupurile I și II

Haplotipuri	Indici	X ²	P	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0101/0102		1,79	0,18	2,03 (0,63<OR<6,57)	1,45 (0,82<RR<2,57)
0201		0,81	0,367	1,75 (0,45<OR<7,10)	1,55 (0,59<RR<3,93)
0601		1,93	0,16	4,31 (0,435<OR<104,27)	3,82 (0,48<RR<30,77)

Anexa 17. Compararea haplotipurilor HLA DQA1 între lotul 1 (grupul II) și lotul 2

Haplotipuri	Indici	X ²	P	OR (odd ratio)	RR (relative risk)
0101/0102		1,57	0,210	0,56 (0,20<OR<1,53)	0,73 (0,43<RR<1,24)
0103		1,50	>0,05	2,03 (0,56<OR<7,33)	1,79 (0,71<RR<4,55)
0201		2,12	>0,05	2,54 (0,59<OR<10,78)	2,24 (0,75<RR<6,73)

Anexa 18. Studiul molecular-genetic al haplotipurilor HLA DQ B1

Loturile Haplotipuri HLA DQ B1	Lotul 1, Grupul I n=34	Lotul 1, Grupul II n=26	Lotul 1 (I+II) n=60	Lotul 2 n=60
0501	1	6	7	15
0502	3	1	4	10
0503	3	0	3	1
0504	1	1	2	0
0601	1	3	4	1
0602/0603	7	7	14	5
0604/0605	3	0	3	5
0201	21	11	32	20
0301	9	6	15	18
0302	9	1	10	8
0303	1	7	8	5
0304	3	5	8	6
0401	1	0	1	0
0402	0	0	0	0

Anexa 19. Combinarea alelelor HLA DQ B1 determinate în ambele loturi

Combinările alelelor HLA	Lotul 1, Grupul I n=34	Lotul 1, Grupul II, n=26	Lotul 2, n=60
0501/0501	0	1	4
0501/0301	1	0	4
0501/0604/0605	0	0	2
0501/0201	3	2	5
0502/0502	0	0	4
0502/0301	0	0	3
0602/0603/0604/0605	0	0	2
0602/0603/0201	5	2	0
0201/0201	2	1	8
0201/0301	2	1	4
0201/0302	4	0	1
0201/0303	0	4	2
0301/0301	2	1	4
0301/0302	1	0	2
0301/0304	0	2	1
0303/0304	0	0	2
0302/0304	1	1	4
Alte combinații	13	11	8
Total	34	26	60

Anexa 20. Haplotipurile HLA DQA1 prin metoda RPLF

Alelele HLA-DQA1	HaeIII					RsaI				
	43	76	118	191	237	27	186	189	213	216
0101/0102	+	+	+			+		+		
*0103	+	+	+							+
*0201	+			+					+	
*0301					+	+		+		
*0401	+			+		+	+			
*0501	+			+		+	+			
*0601	+			+					+	

Alelele HLA-DQA1	DdeI							FokI				
	39	72	121	106	126	97	135	237	53	181	234	237
0101/0102	+	+	+									+
*0103	+	+	+									+
*0201						+	+		+	+		
*0301								+				+
*0401				+	+				+	+		
*0501				+	+						+	
*0601				+	+				+	+		

Anexa 21. Haplotipurile HLA DQB1 prin metoda RPLF

Alelele HLA-DQB1	HaeIII								AcyI						
	38	46+47	93	96	125 (127)	163	166	259	41	47	66	88	107	152	259
*0501	+	+			+				+		+			+	
*0502	+	+			+				+		+			+	
*0503	+	+			+				+	+				+	
*0504	+		+		+				+		+			+	
*0601	+		+		+							+		+	
0602/0603			+				+						+	+	
0604/0605			+				+						+	+	
*0201								+							+
*0301	+			+	+							+		+	
*0302				+		+							+	+	
*0303				+		+						+		+	
*0304	+			+	+								+	+	
*0401								+	+	+				+	
*0402								+	+	+				+	

Alelele HLA-DQB1	HhaI						
	47	56	69	86	113	142	189
*0501	+		+			+	
*0502	+	+	+	+			
*0503	+		+			+	
*0504	+	+	+	+			
*0601	+		+			+	
0602/0603	+		+		+		
0604/0605	+		+			+	
*0201	+		+			+	
*0301			+				+
*0302			+				+
*0303			+				+
*0304			+				+
*0401					116	+	
*0402	+		+			+	

Anexa 22. Valorile critice ale testului t Student

df	t(0.100)	t(0.050)	t(0.025)	t(0.010)
1	3.078	6.314	12.706	31.821
2	1.886	2.920	4.303	6.965
3	1.638	2.353	3.182	4.541
4	1.533	2.132	2.776	3.747
5	1.476	2.015	2.571	3.365
6	1.440	1.943	2.447	3.143
7	1.415	1.895	2.365	2.998
8	1.397	1.860	2.306	2.896
9	1.383	1.833	2.262	2.821
10	1.372	1.812	2.228	2.764
11	1.363	1.796	2.201	2.718
12	1.356	1.782	2.179	2.681
13	1.350	1.771	2.160	2.650
14	1.345	1.761	2.145	2.624
15	1.341	1.753	2.131	2.602
16	1.337	1.746	2.120	2.583
17	1.333	1.740	2.110	2.567
18	1.330	1.734	2.101	2.552
19	1.328	1.729	2.093	2.539
20	1.325	1.725	2.086	2.528
21	1.323	1.721	2.080	2.518
22	1.321	1.717	2.074	2.508
23	1.319	1.714	2.069	2.500
24	1.318	1.711	2.064	2.492
25	1.316	1.708	2.060	2.485
26	1.315	1.706	2.056	2.479
27	1.314	1.703	2.052	2.473
28	1.313	1.701	2.048	2.467
29	1.311	1.699	2.045	2.462
30	1.310	1.697	2.042	2.457
31	1.309	1.696	2.040	2.453
32	1.309	1.694	2.037	2.449
33	1.308	1.692	2.035	2.445
34	1.307	1.691	2.032	2.441
35	1.306	1.690	2.030	2.438

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe proprie răspundere că materiale prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifico-practice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

_____2019

Nadejda Gorincioi

CURRICULUM VITAE

Republica Moldova, Chișinău
6/1, Costiujeni str., apt. 24
Telefon: 28 90 27 (h),
GSM 69 064360
E-mail:nadica_md@yahoo.com

GORINCIOI NADEJDA

- Date personale** - Data nașterii - 3 februarie 1974
- Locul nașterii - Chișinău, Moldova
- Educație** **2000 - 2004** – studii doctorale în *Genetica Medicală*, Centrul Național în Genetică Medicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova
1999 – 2001 – Universitatea de Stat din Moldova, Centrul de Studii Postuniversitare, Departamentul de Engleză. Diploma de *translator de Limbă engleză*
1997 - 2000 - resident, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Moldova. Departamentul de Neurologie. Calificarea - *Neurologist*
1991 - 1997 - student, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Moldova. Departamentul de Medicină Generală. Diploma de *Medic de profil general*
- Experiență în lucru** **2016 – present** – *Șef secție Epileptologie, Departamentul de Neurologie, Epileptologie și Boli interne*, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova
2014 – 2016 - *Șef secție Neurofiziologie*, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova
2008 – 2014 – *neurofiziolog-neurologist*, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova
2001 - 2008 – *neurolog consultant*, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova
1997 - 2000 – *resident neurolog*, Departamentul de Neurologie, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova
- Publicații** 15 articole publicate în reviste naționale și internaționale și o îndrumare metodică
- Apartenență profesională** Membru al Societății Neurologilor din Moldova
Membru al Federației Europene al Societăților Neurologice
Membru al Ligii de Combatere a Epilepsiei din Moldova
Membru al Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei
- Conferințe/Congrese științifice/training** **2016, 17-19 noiembrie**, XXIV Conferință Națională a Societății Române Contra Epilepsiei, București, România
2015, 1-3 octombrie, Congresul al V^{lea} al Neurologilor, Simpozionul XIV al Neurologilor și Neurochirurgilor Chișinău-Iași, Chișinău, Republica Moldova
2014, 16-17 octombrie, Conferința Anuală a Universității, prezentarea raportului: Aspectele polimorfismului clinic și molecular- genetic al epilepsiei datorate neurocisticercozei
2013, 30 septembrie – 6 octombrie, 5th Eilat International Educational Course on Pharmacological Treatment of Epilepsy, Jerusalem, Israel
2011, 19-21 octombrie, Conferința Anuală a Universității, prezentarea raportului: Epilepsia și infecțiile helmintice”

2011, 17-29 iulie, 9th International Course on Epilepsy “Advanced International Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology-4”, San-Servolo, Venice, Italy
2011, 9-10 iunie, simpozionul "Iași-Chișinău ", prezentare raportului: Epilepsia datorată neurocisticercozei: particularitățile clinice și management”
2010, 15-22 august, 4th Migrating Course on Epilepsy, Serock, Poland
2010, 27-29 mai, EFNS Regional Teaching Course, Chișinău, Moldova
2009, 12-15 septembrie, 13th Congress of EFNS, Florence, Italy
2009, 12-17 iulie, 3th Baltic Sea Summer School on Epilepsy, Kiel, Germany
2008, 21-25 septembrie, 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany
2008, 23-26 august, 12th Congress of EFNS, Madrid, Spain
2007, 15 octombrie 2008 - 23 Mai 2009, VIREPA distance learning course on “Genetics of Epilepsy IV”
2007, 18-20 iunie, VIIth National Epilepsy Conference and IVth National Cerebrovascular Disorders Conference, Chisinau, Moldova
2005, 5-11 iunie, Salzburg International Medical Seminars on Neurology, Salzburg, Austria
2003, 30 august-2 septembrie, 7th Congress of EFNS, Helsinki, Finland, prezentare de poster “Genetic pattern of HLA system in the Moldavian patients with neurocysticercosis and epilepsy”
2003, 5-7 iunie, Teaching Course al EFNS, Chișinău, Moldova, prezentare de raport “Symptomatic epilepsy due to neurocysticercosis”
2003, 22-24 mai, First EUREPA Teaching Course and Vth National Conference in Epileptology, Chișinău, Moldova
2003, 1-30 aprilie, one-month training in Epilepsy Center of Neurology Clinic, Erlangen, Germany
2002, 15-21 decembrie, Salzburg Medical Seminars on Oncology, Salzburg, Austria
2002, 24-25 octombrie, al II Simpozion cu participare internațională “Ingineria genetică și tehnologii moderne”, prezentare de raport “Patternul genetic al sistemului HLA la pacienții cu epilepsie datorate neurocisticercozei”
2002, 17-18 octombrie, Conferința Anuală a Universității, prezentarea raportului: “Paternul genetic al sistemului HLA la pacienții cu epilepsie datorate neurocisticercozei”
2002, 2-7 Mai, EFNS Academy for Young Neurologists, Stare Splavy, Czech Republic
2001, octombrie, Conferința Anuală a Universității, prezentarea raportului: “Problema neurocisticercozei și epilepsiei în populația Moldovei”

Limbi moderne Româna - native
 Engleza - fluent
 Rusa – fluent
 Franceza – bine

Abilități tehnologice Windows 2007, 2010, MS Office (Word, Excel), Internet Explorer, e-mail